

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Risankizumab (Skyrizi®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	34
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	65
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	67
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	68
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	72
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	75
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	78
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	80
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	81
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	84
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	99
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	100
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	100
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	103

4.3.1.3.1.2	Klinische Remission – RCT	105
4.3.1.3.1.2.1	<i>CDAI klinische Remission – RCT</i>	105
4.3.1.3.1.2.2	<i>Steroidfreie klinische Remission – RCT</i>	108
4.3.1.3.1.2.3	<i>PRO-2 Remission – RCT</i>	112
4.3.1.3.1.3	Steroidfreiheit – RCT	117
4.3.1.3.1.4	Klinisches Ansprechen/Symptomatik – RCT	120
4.3.1.3.1.4.1	<i>ΔCDAI 100 – RCT</i>	120
4.3.1.3.1.4.2	<i>PRO-2 Ansprechen – RCT</i>	124
4.3.1.3.1.4.3	<i>Stuhlfrequenz (SF) – RCT</i>	130
4.3.1.3.1.4.4	<i>Abdominale Schmerzen (AP) – RCT</i>	134
4.3.1.3.1.5	Mukosaheilung – RCT.....	139
4.3.1.3.1.6	Hospitalisierung – RCT	143
4.3.1.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	146
4.3.1.3.1.7.1	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) – RCT</i> .	146
4.3.1.3.1.7.2	<i>Short Form - 36 (SF-36) – RCT</i>	156
4.3.1.3.1.8	Verträglichkeit – RCT	162
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	173
4.3.1.3.2.1	Mortalität	190
4.3.1.3.2.2	Klinische Remission	190
4.3.1.3.2.2.1	<i>CDAI klinische Remission</i>	190
4.3.1.3.2.2.2	<i>Steroidfreie klinische Remission</i>	192
4.3.1.3.2.2.3	<i>PRO-2 Remission</i>	194
4.3.1.3.2.3	Steroidfreiheit	195
4.3.1.3.2.4	Klinisches Ansprechen /Symptomatik.....	195
4.3.1.3.2.4.1	<i>ΔCDAI 100</i>	195
4.3.1.3.2.4.2	<i>PRO-2 Ansprechen</i>	197
4.3.1.3.2.4.3	<i>Stuhlfrequenz (SF)</i>	198
4.3.1.3.2.4.4	<i>Abdominale Schmerzen (AP)</i>	199
4.3.1.3.2.5	Mukosaheilung	201
4.3.1.3.2.5.1	<i>Endoskopisches Ansprechen</i>	201
4.3.1.3.2.5.2	<i>Endoskopische Remission</i>	202
4.3.1.3.2.5.3	<i>Ulcerfreie Endoskopie</i>	204
4.3.1.3.2.5.4	<i>Tiefe Remission</i>	205
4.3.1.3.2.6	Hospitalisierung.....	206
4.3.1.3.2.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	207
4.3.1.3.2.7.1	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)</i>	207
4.3.1.3.2.7.2	<i>Short Form - 36 (SF-36)</i>	210
4.3.1.3.2.8	Verträglichkeit	211
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	213
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	213
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	213
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	213
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	214
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	214
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	214
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	216
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	217

4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	217
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	217
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	217
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	218
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	218
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	220
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	220
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	220
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	220
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	221
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	221
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	221
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	222
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	222
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	223
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	223
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	225
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	241
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	243
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	243
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	243
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	243
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	243
4.6	Referenzliste.....	245
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		255
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		259
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		261
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		262
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		266
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		284
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen zur RCT SEQUENCE.....		304

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – RCT	17
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 24 und resultierender Zusatznutzen für die RCT SEQUENCE	22
Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – RCT	31
Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte (zu Woche 24) zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzen von Risankizumab.....	43
Tabelle 4-5: Einzelvariablen zur Bestimmung des CDAI	48
Tabelle 4-6: Einzelvariablen zur Bestimmung des SES-CD	54
Tabelle 4-7: Domänen und Summenscores des SF-36-Fragebogens.....	59
Tabelle 4-8: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung.....	70
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation – Demografische Charakteristika zu Baseline in der RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation – Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline in der RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-18: Behandlungsdauer (Wochen) in der RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-19: Therapie- und Studienabbrüche in der RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Mortalität.....	103
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-24: Operationalisierung von CDAI klinische Remission.....	105
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CDAI klinische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-26: Rücklaufquote für CDAI in RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-27: Ergebnisse für CDAI klinische Remission aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-28: Operationalisierung von steroidfreier klinischer Remission	108
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für steroidfreie klinische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-30: Ergebnisse für steroidfreie klinische Remission aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-31: Operationalisierung von PRO-2 Remission.....	112
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PRO-2 Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-33: Rücklaufquote für PRO-2 ^a in RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-34: Ergebnis für PRO-2 Remission aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Steroidfreiheit.....	117
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Steroidfreiheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Steroidfreiheit aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Δ CDAI 100	120
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Δ CDAI 100 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-40: Ergebnis für Δ CDAI 100 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-41: Ergebnis für CDAI (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende stetige Analyse).....	122
Tabelle 4-42: Operationalisierung von PRO-2 Ansprechen	124
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PRO-2 Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125

Tabelle 4-44: Ergebnisse für PRO-2 Ansprechen aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-45: Ergebnis für PRO-2 (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende stetige Analyse)	128
Tabelle 4-46: Operationalisierung von SF	130
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF ^a in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-48: Ergebnisse für SF aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-49: Operationalisierung von AP.....	134
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für AP ^a in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-51: Ergebnisse für AP aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-52: Operationalisierung der Mukosaheilung.....	139
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Erfassung der Mukosaheilung ^a in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Endpunkte zur Erfassung der Mukosaheilung aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Hospitalisierung	143
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Hospitalisierung aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-58: Operationalisierung von IBDQ	146
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IBDQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-60: Rücklaufquote für IBDQ in RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-61: Ergebnisse für IBDQ aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-62: Ergebnisse für IBDQ aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende stetige Analyse)	153
Tabelle 4-63: Operationalisierung von SF-36	156
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-65: Rücklaufquote für SF-36 in SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-66: Ergebnisse für SF-36 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158

Tabelle 4-67: Ergebnisse für SF-36 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende stetige Analyse)	160
Tabelle 4-68: Operationalisierung von Verträglichkeit	162
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Gesamtraten für UE aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Gesamtraten für UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ^a aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-72: Ergebnisse für UESI jeglichen Schweregrads aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-73: Ergebnisse für häufige UE aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT gemäß Dossievorlage ^a ...	169
Tabelle 4-74: Ergebnisse für häufige SUE aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT gemäß Dossievorlage ^a	170
Tabelle 4-75: Ergebnisse für häufige schwere UE aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT gemäß Dossievorlage ^a	171
Tabelle 4-76: Deskriptive Ergebnisse für häufige UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT gemäß Dossievorlage ^a	171
Tabelle 4-77: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	175
Tabelle 4-78: Interaktionstest der Subgruppenanalysen aller Endpunkte für die im SAP präspezifizierten Subgruppenmerkmale aus RCT SEQUENCE (Tabelle 1 von 3)	178
Tabelle 4-79: Interaktionstest der Subgruppenanalysen aller Endpunkte für die im SAP präspezifizierten Subgruppenmerkmale aus RCT SEQUENCE (Tabelle 2 von 3)	182
Tabelle 4-80: Interaktionstest der Subgruppenanalysen aller Endpunkte für die im SAP präspezifizierten Subgruppenmerkmale aus RCT SEQUENCE (Tabelle 3 von 3)	186
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für CDAI klinische Remission zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für steroidfreie klinische Remission zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für PRO-2 Remission zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Δ CDAI 100 zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für PRO-2 Ansprechen zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für AP zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für endoskopisches Ansprechen zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für endoskopische Remission zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	202
Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für ulcusfreie Endoskopie zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für tiefe Remission zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für IBDQ zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten für UE zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für UESI aller Schweregrade zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	214
Tabelle 4-95: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	214
Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	215
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	215
Tabelle 4-98: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	216
Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	218
Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	218
Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	219
Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	219
Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	221
Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	221
Tabelle 4-105: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen	227
Tabelle 4-106: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 24 und resultierender Zusatznutzen für die RCT SEQUENCE	229
Tabelle 4-107: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Risankizumab gegenüber Ustekinumab aus der RCT SEQUENCE.....	241
Tabelle 4-108: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	242
Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SEQUENCE (M20-259).....	267

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für Studie SEQUENCE 285

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Abbildung 3: Anteil der Patienten mit PRO-2 Remission unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE.....	116
Abbildung 4: Anteil der Patienten mit Verbesserung des klinischen Ansprechens PRO-2 unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE	127
Abbildung 5: Anteil der Patienten mit Verbesserung des erweiterten klinischen Ansprechens PRO-2 unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE.....	127
Abbildung 6: Anteil der Patienten mit Verbesserung des PRO-2 Ansprechens (Verringerung um $\geq 15\%$) Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE.....	128
Abbildung 7: Anteil der Patienten mit Verbesserung der SF (Verringerung um $\geq 15\%$) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE	133
Abbildung 8: Anteil der Patienten mit AP Wert = 0 (Schmerzfreiheit) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE.....	137
Abbildung 9: Anteil der Patienten mit Verbesserung der AP (Verringerung um $\geq 15\%$) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE	137
Abbildung 10: Anteil der Patienten mit Verbesserung des IBDQ Gesamtscores (Verbesserung um $\geq 15\%$) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE .	150
Abbildung 11: Anteil der Patienten mit Verbesserung des IBDQ Subscores Darmsymptome (Verbesserung um $\geq 15\%$) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE	151
Abbildung 12: Anteil der Patienten mit Verbesserung des IBDQ Subscores Sozialfunktion (Verbesserung um $\geq 15\%$) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE .	151
Abbildung 13: Anteil der Patienten mit Verbesserung des IBDQ Subscores systemische Symptome (Verbesserung um $\geq 15\%$) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE	152
Abbildung 14: Anteil der Patienten mit Verbesserung des IBDQ Subscores emotionale Funktion (Verbesserung um $\geq 15\%$) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE	152
Abbildung 15: Anteil der Patienten mit IBDQ Remission (IBDQ ≥ 170) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE.....	153
Abbildung 16: Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 PCS (Verbesserung um $\geq 15\%$) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE	159
Abbildung 17: Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 MCS (Verbesserung um $\geq 15\%$) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE	160
Abbildung 18: Flussdiagramm für die Studie SEQUENCE (M20-259; RCT).....	283

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AO	As Observed
AP	Abdominale Schmerzen (Abdominal Pain)
BMI	Body Mass Index
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRP	C-reaktives Protein
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECCO	European Crohn's and Colitis Organization
EG	Europäische Gemeinschaft
EIM	Extraintestinale Manifestation
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EU	Europäische Union
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
EU-CTR	European Union Clinical Trials Registry
FAS	Full Analysis Set
FC	Fäkales Calprotectin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GLM	Generalisiertes lineares Modell
HR	Hazard-Ratio
HTA	Health Technology Assessment
hs-CRP	Hoch sensitives C-reaktives Protein
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

Abkürzung	Bedeutung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgG1	Immunglobulin G1
IL	Interleukin
IOIBD	International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interaktives Response Technologie System (Interactive Response Technology)
ITT	Intention-to-Treat
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
LS	Least-Squares
MACE	Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events)
MAR	Missing-at-Random
Max	Maximum
MC	Morbus Crohn
MCS	Mental Health Component Summary Score
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MI	Multiple Imputation
Min	Minimum
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl Patienten
n	Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie
NMSC	Nichtmenalozytärer Hautkrebs (Non Melanoma Skin Cancer)
NRI	Non-Responder-Imputation
OR	Odds-Ratio
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PCS	Physical Health Component Summary Score

Abkürzung	Bedeutung
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q4W	Alle vier Wochen
Q8W	Alle acht Wochen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety Analysis Set
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
SF	Stuhlfrequenz
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STRIDE	Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Unter Behandlung aufgetretenen UE (Treatment Emergent Adverse Events)
TNF	Tumornekrosefaktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung

Abkürzung	Bedeutung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.2)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dokuments ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Risankizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn (MC), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Basis der Nutzenbewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT).

Im beschriebenen Anwendungsgebiet wurden vom G-BA wie folgt zwei Populationen mit entsprechenden ZVT festgelegt (Beratungsanforderung: 2021-B-230):

Population A

- „Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben
 - Ein TNF- α -Antagonist¹ (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)“

Population B

- „Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben
 - Ein TNF- α -Antagonist¹ (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)“

Hinweis: Das final zugelassene Anwendungsgebiet umfasst ausschließlich erwachsene Patienten.

¹ „Die Anwendungsgebiete der TNF- α -Inhibitoren setzen voraus, dass die Patienten auf eine vollständige und adäquate Therapie mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht ausreichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation für solche Therapien haben (Fachinformation Humira® Stand Januar 2017)“.

Datenquellen

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) (<https://www.clinicaltrials.gov>), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (<https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx>) und im European Union Clinical Trials Registry (EU-CTR) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Zudem wurde im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>), im Arzneimittel-Informationssystem AMIce (<https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/>) sowie auf der Internetseite des G-BA nach Einträgen und Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die zuvor schon als relevante Studien identifiziert wurden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Studien, die für die Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, wurden anhand von prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – RCT

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Risankizumab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebietes
Intervention(en)	Behandlung mit Risankizumab gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Vergleichstherapie	<u>Population A:</u> TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) <u>Population B:</u> TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)	E3	Andere Therapien	A3	ZVT gemäß G-BA
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der Verfo
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Für den Fall, dass keine RCT identifiziert werden, wird die beste verfügbare Evidenz ermittelt
Studiendauer	≥ 24 Wochen	E6	< 24 Wochen	A6	Mindeststudien-dauer gemäß G-BA-Beratung

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt ^a	E7	<ul style="list-style-type: none"> Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister^b Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen^c 	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>b: Keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen.</p> <p>c: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MC: Morbus Crohn; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TNF: Tumornekrosefaktor; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design; VerFO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Risankizumab werden zwei Fragestellungen formuliert:

Population A

Für Fragestellung 1 (Population A; Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen) wurde keine Evidenz für einen direkten Vergleich zur ZVT identifiziert. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risankizumab für Population A wird nachfolgend sowie in Abschnitt 4.4.2 auf Basis der placebokontrollierten Zulassungsstudien ADVANCE und FORTIFY zusammengefasst.

Population B

Für Fragestellung 2 (Population B; Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen) liegt mit der Studie SEQUENCE Evidenz für einen direkten Vergleich zur ZVT Ustekinumab vor, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Die Studie SEQUENCE ist eine randomisierte, parallele, multizentrische, offene aktivkontrollierte Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfahrensordnung [VerfO] des G-BA). Die Intervention im Vergleichsarm entspricht der vom G-BA festgelegten ZVT Ustekinumab. Ustekinumab wurde in der Studie SEQUENCE entsprechend dem Versorgungsstandard mit einer zugelassenen Erhaltungsdosis von 90 mg alle 8 Wochen verabreicht. Somit erfolgt ein direkter Vergleich von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Für die Studie SEQUENCE liegt zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers ein präspezifizierter 50 %-Datenschnitt zu Woche 24 (Interim Lock 1) vor. Dieser wird für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Die Studie wurde anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Anhang 4-E) und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Anhang 4-F) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft. Das Verzerrungspotenzial für die Studie SEQUENCE wird auf Studienebene insgesamt als niedrig bewertet, die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen der Studie ist zusammenfassend als sehr hoch anzusehen. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Für die Operationalisierung der entsprechenden Kategorien werden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet. Ein hohes Verzerrungspotenzial konnte für alle subjektiv erhobenen Endpunkte der Morbidität (Ausnahme Hospitalisierung) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund des offenen Studiendesigns bzw. des Anteils fehlender Werte von über 10 % nicht ausgeschlossen werden.

Fehlende Werte in binären Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden mittels NRI-MI ersetzt, d. h. Non-Responder-Imputation (NRI) unter Einbindung der multiplen Imputation (MI).

Bei stetigen Endpunkten werden die fehlenden Werte nicht direkt ersetzt, sondern Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) verwendet. Unabhängig vom vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation oder einer Anpassung der Hintergrundtherapie werden alle zu Baseline und Woche 24 erfassten Werte in diesen Analysen berücksichtigt. Für den Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) gelten zusätzlich die im statistischen Analyseplan (SAP) präspezifizierten Konventionen (detaillierte Darstellung Abschnitt 4.2.5.2).

Da die Verwendung einer Ersetzungsstrategie Unsicherheit birgt, werden für Endpunkte, bei denen der Anteil fehlender Werte über 10 % liegt, Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Falls die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der Hauptanalysen bestätigen, wird für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial, bei denen die mögliche Verzerrung maßgeblich im hohen Anteil an fehlenden Werten begründet ist, die Aussagekraft der Ergebnisse erhöht (es werden z. B. Hinweise statt Anhaltspunkte abgeleitet).

Zur Beurteilung der Verträglichkeit werden die unerwünschten Ereignisse (UE) mittels Häufigkeiten und relativem Risiko (RR) analysiert, da keine relevanten Unterschiede in der Behandlungsdauer vorliegen. Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Verträglichkeit aufgrund der fehlenden Verblindung mit Ausnahme der SUE, schweren UE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten als hoch eingestuft.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Fragestellung 1: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (Population A)

Bei den Studien ADVANCE und FORTIFY handelt es sich um randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab als Induktions- (ADVANCE) und Erhaltungstherapie (FORTIFY) untersucht wurden. In die Studie FORTIFY wurden Patienten mit klinischem Ansprechen auf eine Induktionstherapie mit Risankizumab aus den Studien ADVANCE und der randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie MOTIVATE eingeschlossen. Bei allen drei Studien handelt es sich um Zulassungsstudien. In die Studie MOTIVATE wurden nur bioerfahrene Patienten eingeschlossen. In die Studien ADVANCE und FORTIFY wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben (bionaive Patienten), als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorherige Biologikatherapie angesprochen haben (bioerfahrene Patienten). Die Studienpopulation der bionaiven Patienten entspricht dabei der Fragestellung 1 (Population A).

In den Studien ADVANCE und FORTIFY wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben.

Anhand dieser Zulassungsstudien wurde belegt, dass Risankizumab für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC sowohl in der Induktions- als auch Erhaltungstherapie eine wirksame und gut verträgliche Therapie ist. Bei der Gesamtpopulation (bionaive und -erfahrene Patienten) sowie bei bionaiven Patienten (Population A) wurde unter der Therapie mit Risankizumab in den primären Therapiezielen klinische Remission und Mukosaheilung eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung gegenüber Placebo erzielt. Zudem konnte in der Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo erzielt werden. Risankizumab zeigte sowohl für bionaive als auch -erfahrene Patienten ein gut charakterisiertes Sicherheitsprofil und war allgemein gut verträglich.

Risankizumab ist für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, eine wirksame und gut verträgliche Therapie.

Fragestellung 2: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (Population B)

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 24 und resultierender Zusatznutzen für die RCT SEQUENCE

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer: Risankizumab versus Ustekinumab [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	Risankizumab	Ustekinumab			
Klinische Remission					
<i>CDAI klinische Remission</i>					
CDAI < 150	75/128 (58,6)	54/137 (39,5)	RR: 1,44 [1,12; 1,87] p = 0,0048	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
<i>Steroidfreie klinische Remission</i>					
Steroidfreie klinische Remission (CDAI)	69/128 (53,9)	45/137 (33,0)	RR: 1,60 [1,20; 2,13] p = 0,0015		
Steroidfreie klinische Remission (PRO-2)	61/128 (47,5)	44/137 (32,2)	RR: 1,41 [1,04; 1,91] p = 0,0274		
<i>PRO-2 Remission</i>					
PRO-2 Remission	66/128 (51,4)	50/137 (36,5)	RR: 1,35 [1,02; 1,78] p = 0,0361		
Steroidfreiheit					
Steroide = 0 (Steroidfreiheit)	120/128 (93,8)	108/137 (78,8)	RR: 1,14 [1,04; 1,25] p = 0,0072	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer: Risankizumab versus Ustekinumab [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	Risankizumab	Ustekinumab			
Klinisches Ansprechen/Symptomatik					
ACDAI 100					
Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte	90/128 (70,3)	68/137 (49,9)	RR: 1,35 [1,10; 1,66] p = 0,0035	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Ergänzend: Veränderung des CDAI gegenüber Baseline	104	101	MWD: -43,21 [-65,06; -21,36] p = 0,0001 Hedges' g: -0,48 [-0,76; -0,202] p = 0,0007		
PRO-2 Ansprechen					
Klinisches Ansprechen PRO-2	89/128 (69,5)	79/137 (57,8)	RR: 1,15 [0,96; 1,38] p = 0,1324		
Erweitertes klinisches Ansprechen PRO-2	87/128 (67,9)	74/137 (54,1)	RR: 1,20 [0,99; 1,45] p = 0,0660		
Klinisches Ansprechen PRO-2 (Verringerung ≥ 15 %)	87/128 (67,9)	68/137 (49,7)	RR: 1,33 [1,08; 1,63] p = 0,0079		
Ergänzend: Veränderung des PRO-2 gegenüber Baseline	101	100	MWD: -4,00 [-5,84; -2,15] p < 0,0001 Hedges' g: -0,53 [-0,81; -0,25] p = 0,0002		
Stuhlfrequenz (SF)					
SF (Verringerung ≥ 15 %)	72/128 (56,1)	47/137 (34,4)	RR: 1,62 [1,22; 2,14] p = 0,0008		
Abdominale Schmerzen (AP)					
Tagesdurchschnittlicher AP Wert = 0 (Schmerzfreiheit)	35/128 (27,3)	20/137 (14,6)	RR: 1,87 [1,14; 3,06] p = 0,0130		
AP (Verringerung ≥ 15 %)	84/128 (65,5)	71/137 (52,0)	RR: 1,20 [0,98; 1,48] p = 0,0795		

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer: Risankizumab versus Ustekinumab [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risankizumab	Ustekinumab		
Mukosaheilung				
Endoskopisches Ansprechen	58/128 (45,4)	31/137 (22,6)	RR: 1,96 [1,37; 2,81] p = 0,0002	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Endoskopische Remission	38/128 (29,7)	23/137 (16,8)	RR: 1,75 [1,10; 2,77] p = 0,0173	
Ulcusfreie Endoskopie	33/128 (25,8)	20/136 (14,7)	RR: 1,78 [1,08; 2,94] p = 0,0239	
Tiefe Remission	29/128 (22,7)	14/137 (10,2)	RR: 2,23 [1,23; 4,03] p = 0,0082	
Hospitalisierung				
Hospitalisierungen (MC-bedingt)	4/128 (3,1)	8/137 (5,8)	RR: 0,54 [0,17; 1,75] p = 0,3037	Zusatznutzen nicht belegt
Hospitalisierungen (jegliche Ursache)	8/128 (6,3)	13/137 (9,5)	RR: 0,65 [0,28; 1,52] p = 0,3227	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)</i>				
IBDQ Gesamtscore (Verbesserung ≥ 15 %)	80/128 (62,5)	70/137 (51,4)	RR: 1,17 [0,94; 1,46] p = 0,1547	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Ergänzend: Veränderung des IBDQ Gesamtscores gegenüber Baseline	106	105	MWD: 14,61 [6,86; 22,35] p = 0,0003 Hedges' g: 0,46 [0,19; 0,74] p = 0,0009	
IBDQ Subscores Darmsymptome (Verbesserung ≥ 15 %)	89/128 (69,5)	77/137 (55,8)	RR: 1,23 [1,01; 1,49] p = 0,0421	
Ergänzend: Veränderung des IBDQ Subscores Darmsymptome gegenüber Baseline	106	105	MWD: 4,70 [2,30; 7,10] p = 0,0002 Hedges' g: 0,48 [0,203; 0,75] p = 0,0006	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer: Risankizumab versus Ustekinumab [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risankizumab	Ustekinumab		
IBDQ Subscores Sozialfunktion (Verbesserung ≥ 15 %)	84/128 (65,5)	69/137 (50,7)	RR: 1,25 [1,02; 1,54] p = 0,0356	
Ergänzend: Veränderung des IBDQ Subscores Sozialfunktion gegenüber Baseline	106	105	MWD: 2,88 [1,31; 4,44] p = 0,0004 Hedges' g: 0,45 [0,18; 0,72] p = 0,0013	
IBDQ Subscores systemische Symptome (Verbesserung ≥ 15 %)	77/128 (60,2)	76/137 (55,1)	RR: 1,07 [0,87; 1,32] p = 0,5238	
Ergänzend: Veränderung des IBDQ Subscores systemische Symptome gegenüber Baseline	106	105	MWD: 2,06 [0,65; 3,47] p = 0,0044 Hedges' g: 0,36 [0,09; 0,63] p = 0,0098	
IBDQ Subscores emotionale Funktion (Verbesserung ≥ 15 %)	68/128 (53,1)	62/137 (45,5)	RR: 1,14 [0,89; 1,47] p = 0,3037	
Ergänzend: Veränderung des IBDQ Subscores emotionale Funktion gegenüber Baseline	106	105	MWD: 5,01 [1,83; 8,20] p = 0,0022 Hedges' g: 0,39 [0,11; 0,66] p = 0,0054	
IBDQ Remission (IBDQ ≥ 170)	68/128 (53,1)	36/137 (26,3)	RR: 1,96 [1,41; 2,71] p < 0,0001	
Short Form – 36 (SF-36)				
SF-36 PCS (Verbesserung ≥ 15 %)	31/128 (24,6)	20/137 (14,6)	RR: 1,69 [1,02; 2,80] p = 0,0435	
Ergänzend: Veränderung des SF-36 PCS gegenüber Baseline	104	107	MWD: 3,33 [1,51; 5,16] p = 0,0004 Hedges' g: 0,45 [0,18; 0,72] p = 0,0012	
SF-36 MCS (Verbesserung ≥ 15 %)	25/128 (19,6)	23/137 (17,0)	RR: 1,12 [0,67; 1,87] p = 0,6747	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer: Risankizumab versus Ustekinumab [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risankizumab	Ustekinumab		
Ergänzend: Veränderung des SF-36 MCS gegenüber Baseline	104	107	MWD: 0,84 [-1,62; 3,30] p = 0,5034	
Verträglichkeit				
Gesamtraten				
UE	97/128 (75,8)	95/137 (69,3)	RR: 1,09 [0,94; 1,27] p = 0,2406	Zusatznutzen/ Schaden nicht belegt
SUE	10/128 (7,8)	17/137 (12,4)	RR: 0,63 [0,30; 1,32] p = 0,2223	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	17/128 (13,3)	20/137 (14,6)	RR: 0,91 [0,50; 1,66] p = 0,7574	
UE, die zum Tod führten	0/128 (0,0)	0/137 (0,0)	RR: NA [NA; NA] p = NA	
UE, die zum Therapieabbruch führten	2/128 (1,6)	6/137 (4,4)	RR: 0,36 [0,07; 1,74] p = 0,2017	
UESI jeglichen Schweregrads	22/128 (17,2)	21/137 (15,3)	RR: 1,12 [0,65; 1,94] p = 0,6818	
Schwerwiegende UESI	4/128 (3,1)	5/137 (3,6)	RR: 0,86 [0,24; 3,12] p = 0,8140	
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)	5/128 (3,9)	7/137 (5,1)	RR: 0,76 [0,25; 2,35] p = 0,6390	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer: Risankizumab versus Ustekinumab [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risankizumab	Ustekinumab		
<p>Für binäre Endpunkte werden die Anzahl der Patienten in der Analyse sowie die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignis pro Behandlungsarm dargestellt. Der Effektschätzer für binäre Endpunkte ist das RR. Für kontinuierliche Endpunkte wird die Anzahl der Patienten dargestellt, die in die Analyse eingehen. Der Effektschätzer für kontinuierliche Endpunkte ist die MWD sowie Hedges' g.</p> <p>Bei den Ergebnissen der klinischen Remission, dem klinischen Ansprechen/Symptomatik, der Mukosaheilung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt ein RR größer Eins einen Vorteil von Risankizumab dar. Bei den Ergebnissen des klinischen Ansprechens/Symptomatik stellen MWD und Hedges' g kleiner Null einen Vorteil von Risankizumab dar. Bei den Ergebnissen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen MWD und Hedges' g größer Null einen Vorteil von Risankizumab dar. Bei den Ergebnissen zur Hospitalisierung und Verträglichkeit stellt ein RR kleiner Eins einen Vorteil von Risankizumab dar.</p> <p>AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Health Component Summary Score; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PCS: Physical Health Component Summary Score; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form - 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Fragestellung 1: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (Population A)

Da kein direkter Vergleich gegenüber der ZVT vorliegt, werden die Ergebnisse der Studien ADVANCE und FORTIFY ergänzend beschrieben, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab in Population A darzustellen. Anhand dieser Zulassungsstudien wurde belegt, dass Risankizumab für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC sowohl in der Induktions- als auch Erhaltungstherapie eine wirksame und allgemein gut verträgliche Therapie ist. Ein Zusatznutzen wird für Population A nicht beansprucht.

Fragestellung 2: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (Population B)

Unter der Behandlung mit Risankizumab ergeben sich zahlreiche deutliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile im direkten Vergleich zur ZVT Ustekinumab. In den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität weist Risankizumab eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung auf und damit verglichen mit Ustekinumab eine Überlegenheit bezüglich des Erreichens von mehreren patientenrelevanten langfristigen Therapiezielen, wie z. B. klinische Remission, steroidfreie klinische Remission, Normalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Mukosaheilung. Auch die besonders belastende Symptomatik der SF und AP wurde unter der Behandlung mit

Risankizumab deutlich verbessert. Zudem konnten deutlich mehr Patienten unter Risankizumab eine Schmerzfreiheit (AP = 0) sowie eine Steroidfreiheit zu Woche 24 erreichen.

Mit Risankizumab kann somit eine anhaltende Kontrolle der Erkrankung sowohl unter Berücksichtigung der klinischen als auch der endoskopischen Remission (Mukosaheilung) erzielt werden. Der Vielzahl an positiven Effekten von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab aus den Bereichen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen dabei keine negativen Effekte gegenüber. Das Verträglichkeitsprofil von Risankizumab ist vergleichbar mit dem von Ustekinumab.

Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber Ustekinumab und seiner guten Verträglichkeit bietet Risankizumab einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von MC-Patienten und patienten- und therapierelevante Ziele können durch Risankizumab in einem bisher nicht erreichten Ausmaß erreicht werden. Damit trägt die Zulassung von Risankizumab, dem ersten selektiven IL-23-Inhibitor, maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC bei und stellt eine Sprunginnovation für die Patienten mit MC dar.

In der Gesamtschau zeigt sich für Risankizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (Fragestellung 2) im Vergleich zu Ustekinumab zum Analysezeitpunkt des 50 %-Datenschnitts zu Woche 24 (Interim Lock 1) ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen**.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Risankizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (1).

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Basis der Nutzenbewertung sind RCT.

Patientenpopulation

Risankizumab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (1).

Für die Nutzenbewertung ergeben sich für Risankizumab gemäß den Vorgaben durch den G-BA die folgenden zwei Fragestellungen bzw. Patientenpopulationen (Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2):

- Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen
- Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Risankizumab. Bei Risankizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen anti-Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der spezifisch mit hoher Affinität an die p19-Untereinheit des Zytokins Interleukin (IL)-23 bindet. Die empfohlene Dosis in der Induktionsphase beträgt 600 mg intravenös (i.v.) zu Woche 0, 4 und Woche 8, gefolgt von 360 mg subkutan (s.c.) zu Woche 12 und dann alle 8 Wochen.

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Dossier ergeben sich für Risankizumab für die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen folgende ZVT (Modul 3 A, Abschnitt 3.1.1):

- Population A:
Ein TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)
- Population B:
Ein TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. medizinischen Zusatznutzens von Risankizumab erfolgt anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte. Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Um die höchste Ergebnissicherheit zu bieten, wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Risankizumab auf Basis von RCT mit einer Mindeststudiendauer von ≥ 24 Wochen bewertet. Dieser Analysezeitpunkt entspricht den Anforderungen des G-BA bzgl. des Analysezeitpunkts an chronische Erkrankungen und wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs vom G-BA als geeignete Studiendauer bestätigt (2).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wurde eine Suche nach RCT durchgeführt, in welchen das zu bewertende Arzneimittel direkt mit der ZVT verglichen wird. Da eine direkt vergleichende RCT identifiziert wurde (Abschnitt 4.3.1.1.3), wurden keine Suchen nach indirekten Vergleichen oder weiteren Untersuchungen durchgeführt. Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-3.

Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – RCT

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Population	Risankizumab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	E1	Andere, nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechende Patientenpopulation	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebietes
Intervention(en)	Behandlung mit Risankizumab gemäß Fachinformation	E2	Andere Therapien	A2	Zu bewertendes Arzneimittel

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
Vergleichstherapie	<p><u>Population A:</u> TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)</p> <p><u>Population B:</u> TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)</p>	E3	Andere Therapien	A3	ZVT gemäß G-BA
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	A4	Nutzendimensionen nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerFO
Studientyp	RCT	E5	Keine RCT	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Für den Fall, dass keine RCT identifiziert werden, wird die beste verfügbare Evidenz ermittelt
Studiendauer	≥ 24 Wochen	E6	< 24 Wochen	A6	Mindeststudien-dauer gemäß G-BA-Beratung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügt ^a	E7	<ul style="list-style-type: none"> Kein Studienbericht oder keine Vollpublikation verfügbar sowie auch keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister^b Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen^c 	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich

Kriterium	Einschluss		Ausschluss		Begründung
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p> <p>b: Keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements, TREND- bzw. STROBE-Statements genügen.</p> <p>c: Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden. Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MC: Morbus Crohn; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TNF: Tumornekrosefaktor; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Design; VerfO: Verfahrensordnung (des G-BA); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequenzielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Für die Suche wurde die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlauben, sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Die verwendeten Suchstrategien und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte

Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<https://www.clinicaltrials.gov>), ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO (<https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx>) und im EU-CTR (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Zudem wurde im Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) und dem Arzneimittel-Informationssystem AMIS

(<https://www.dimdi.de/dynamic/de/anzneimittel/anzneimittel-recherchieren/amis/>) nach Ergebnisberichten zu denjenigen Studien gesucht, die zuvor schon als relevante Studien identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT erlauben, werden im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Die verwendeten Suchbegriffe und das Datum der Suchen sind in Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D aufgelistet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde eine Suche nach Einträgen zu Studien durchgeführt, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA sind im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion der Treffer aus der Literaturrecherche, der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken und der Suche auf der Internetseite des G-BA wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung wurden durch Diskussion gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die für die Fragestellung relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dafür erfolgt eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage. Die Basis hierfür bilden die relevanten Informationen aus klinischen Studienberichten, Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen (falls vorhanden) oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt gemäß Vorgabe zunächst auf Studienebene (also endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt, gegebenenfalls für jede Operationalisierung.

Gemäß Dossievorlage werden für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene folgende Aspekte untersucht:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- Zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisstesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Studienebene wird für alle randomisierten Studien das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCT auf Endpunktebene werden – im Einklang mit der Dossievorlage – folgende Aspekte verwendet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisstesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene wird zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Liegt ein „hohes“ Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor, so muss für alle Endpunkte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene der betreffenden Studie vor diesem Hintergrund geprüft werden und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene gegebenenfalls auf „hoch“ gesetzt werden.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials jedes einzelnen Aspekts auf Endpunkt- und Studienebene richtet sich außerdem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Die Ergebnisse für relevante Studien oder Endpunkte mit „hohem“ Verzerrungspotenzial werden gleichwohl im Dossier dargestellt. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials dient zur Beurteilung der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Studien und nicht als Ausschlussgrund für Studien.

Bei Endpunkten in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, bei denen der Anteil fehlender Werte über 10 % liegt, wurden zur Abschätzung des Einflusses der fehlenden Werte Sensitivitätsanalysen durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4). Falls die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der Hauptanalysen bestätigen, wird für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial, bei denen die mögliche Verzerrung maßgeblich im hohen Anteil an fehlenden Werten begründet ist, die Aussagekraft der Ergebnisse erhöht (es werden z. B. Hinweise statt Anhaltspunkte abgeleitet).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Generell erfolgt die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14).

Entsprechend werden gemäß Dossievorlage für RCT die Items 2b bis 14 (CONSORT) in Anhang 4-E ausgefüllt und FLOW-Charts erstellt.

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen werden folgende demografische Merkmale dargestellt:

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (Mittelwert mit Standardabweichung; $\geq 18 - < 40$ Jahre, $40 - < 65$ Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Gewicht (kg) (Mittelwert mit Standardabweichung; < 60 kg, ≥ 60 kg)
- Body Mass Index (BMI) (Mittelwert mit Standardabweichung; Untergewicht $< 18,5$ kg/m², Normalgewicht $\geq 18,5 - < 25$ kg/m², Übergewicht $\geq 25 - < 30$ kg/m², Adipös ≥ 30 kg/m²)
- Körpertemperatur (°C) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Abstammung (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, amerikanisch-indianisch/Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis/weitere pazifische Inselbewohner, asiatisch, multipel)
- Ethnie (Hispanoamerikaner/Latino, Nichthispanoamerikaner/Nichtlatino)
- Region (Nordamerika, Süd-/Mittelamerika, Osteuropa, Westeuropa, Asien, andere)

- Raucherstatus (Raucher, Ex-Raucher, Nichtraucher, unbekannt)
- Alkoholkonsum (momentan, früher, nie, unbekannt, fehlend)

Als krankheitsspezifische Faktoren werden, soweit vorhanden, folgende Charakteristika dargestellt:

- IBDQ (Mittelwert mit Standardabweichung; IBDQ Gesamtscore, IBDQ Subscores)
- Short Form - 36 (SF-36) (Mittelwert mit Standardabweichung; SF-36 Physical Component Summary Score [PCS], SF-36 Mental Component Summary Score [MCS])
- Stuhlfrequenz (SF)-Tagesdurchschnitt (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Abdominale Schmerzen (Abdominal Pain, AP)-Tagesdurchschnitt (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Dauer des MC, Jahre (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Fäkales Calprotectin (FC), mg/kg (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Hoch sensitives C-reaktives Protein (hs-CRP) (Mittelwert mit Standardabweichung)
- Ableitungsfisteln (ja, nein, fehlend)
- Nichtableitungsfisteln (ja, nein, fehlend)
- Analfissuren (ja, nein, fehlend)
- Lokalisierung des MC anhand des SES-CD (Colon, Ileum, Ileocolon)
- Extraintestinale Manifestation (ja, nein, fehlend)

Zu Baseline werden zur medizinischen Vorgeschichte folgende Charakteristika dargestellt:

- Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren (≤ 1 , > 1 , fehlend)
- Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline (ja, nein, fehlend)
- Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline (ja, nein, fehlend)

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und

Verträglichkeit herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte werden im Folgenden detailliert dargestellt; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-4.

Tabelle 4-4: Nutzendimensionen und patientenrelevante Endpunkte (zu Woche 24) zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzen von Risankizumab

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
Mortalität	
Anzahl der Todesfälle	<ul style="list-style-type: none"> • Betrachtung im Rahmen der UE
Morbidität	
Klinische Remission	<ul style="list-style-type: none"> • CDAI klinische Remission: <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit klinischer Remission (CDAI < 150) • Steroidfreie klinische Remission: <ul style="list-style-type: none"> - Steroidfreie klinische Remission (CDAI): Anteil der Patienten mit klinischer Remission (CDAI < 150) und keiner Kortikosteroideinnahme - Steroidfreie klinische Remission (PRO-2): Anteil der Patienten mit klinischer Remission (PRO-2) und keiner Kortikosteroideinnahme • PRO-2 Remission: <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit PRO-2 Remission (tagesdurchschnittliche SF \leq 2,8 und tagesdurchschnittlicher AP Wert \leq 1 [und beide nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline])
Steroidfreiheit	<ul style="list-style-type: none"> • Steroidfreiheit: <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit keiner Kortikosteroideinnahme (Steroide = 0)
Klinisches Ansprechen/Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> • ΔCDAI 100: <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des CDAI um \geq 100 Punkte - Ergänzende Analyse: Veränderung des CDAI gegenüber der Erhebung zu Baseline • PRO-2 Ansprechen: <ul style="list-style-type: none"> - Klinisches Ansprechen PRO-2: Anteil der Patienten mit Verringerung des Tagesdurchschnitts der SF \geq 30 % und/oder Verringerung des Tagesdurchschnitts des AP Werts \geq 30 % und beide nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline - Erweitertes klinisches Ansprechen PRO-2: Anteil der Patienten mit Verringerung des Tagesdurchschnitts der SF \geq 60 % und/oder Verringerung des Tagesdurchschnitts des AP Werts \geq 35 % und beide nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline, und/oder klinische Remission (PRO-2) - Klinisches Ansprechen PRO-2 (Verringerung \geq 15 %): Anteil der Patienten mit Verringerung der PRO-2 Symptomatik um \geq 15 % der Skalenspannweite - Ergänzende Analyse: Veränderung des PRO-2 gegenüber der Erhebung zu Baseline

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> • Stuhlfrequenz (SF): <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit Verringerung der tagesdurchschnittlichen SF um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite • Abdominale Schmerzen (AP): <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit einem tagesdurchschnittlichen AP Wert = 0 (Schmerzfreiheit) - Anteil der Patienten mit Verringerung des tagesdurchschnittlichen AP Werts um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite
Mukosaheilung	<ul style="list-style-type: none"> • Endoskopisches Ansprechen: <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit Verringerung des SES-CD um $> 50\%$ gegenüber der Erhebung zu Baseline (bzw. für Patienten mit einer isolierten Erkrankung des Ileums und einem Baseline SES-CD von 4 eine Reduktion von mindestens 2 Punkten gegenüber der Erhebung zu Baseline) • Endoskopische Remission: <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit SES-CD ≤ 4 und mindestens einer Reduktion von 2 Punkten gegenüber der Erhebung zu Baseline und kein Subscore > 1 in jeder individuellen Komponente • Ulcusfreie Endoskopie: <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit einem SES-CD Subscore für ulzerierte Oberflächen von 0 bei Patienten mit einem SES-CD Subscore für ulzerierte Oberflächen ≥ 1 zu Baseline • Tiefe Remission: <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit klinischer Remission (CDAI < 150) und endoskopischer Remission (siehe oben)
Hospitalisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierung: <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der Hospitalisierungen (MC-bedingt) - Anzahl der Hospitalisierungen (jegliche Ursache)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ): <ul style="list-style-type: none"> - Verbesserung des IBDQ Gesamtscores sowie der IBDQ Subscores um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite - IBDQ Remission (IBDQ ≥ 170) - Ergänzende Analyse: Veränderung des IBDQ Gesamtscores und der IBDQ Subscores gegenüber der Erhebung zu Baseline
Short Form - 36 (SF-36)	<ul style="list-style-type: none"> • Short Form - 36 (SF-36): <ul style="list-style-type: none"> - Verbesserung des SF-36 PCS bzw. des SF-36 MCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite - Ergänzende Analyse: Veränderung des SF-36 PCS bzw. des SF-36 MCS gegenüber der Erhebung zu Baseline

Nutzendimension	Patientenrelevante Endpunkte
Verträglichkeit	
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE): <ul style="list-style-type: none"> - UE (Gesamtrate) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (Gesamtrate) - Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) - UE, die zum Tod führten - UE, die zum Therapieabbruch führten - UE von speziellem Interesse (UESI) (Gesamtrate) <ul style="list-style-type: none"> ○ UESI jeglichen Schweregrads ○ Schwerwiegende UESI ○ Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) - UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Gesamtrate): <ul style="list-style-type: none"> ○ UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ○ SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ○ Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse - UE nach SOC und PT (gemäß Dossievorlage): <ul style="list-style-type: none"> ○ UE nach SOC und PT ○ SUE nach SOC und PT ○ Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT ○ UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv)
<p>AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MC: Morbus Crohn; MCS: Mental Health Component Summary Score; PCS: Physical Health Component Summary Score; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; PT: Preferred Term nach MedDRA; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form - 36; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse</p>	

Mortalität

Anzahl der Todesfälle

Die Betrachtung der Mortalität als prädefinierter Studienendpunkt ist bei MC nicht üblich. Die Ergebnisse zur Mortalität werden somit im Rahmen der Darstellung der UE berichtet.

Operationalisierung

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung präsentierten Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf den UE, die zum Tod führten. Bei Vorliegen von Todesfällen erfolgt zusätzlich eine narrative Beschreibung der Todesfälle.

Morbidität

Das Krankheitsbild des MC ist heterogen. Das Befallsmuster und das Ausmaß des Befalls variieren stark, es können alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts (vom Mund bis zum Anus) in unterschiedlicher Kombination befallen sein sowie alle Gewebsschichten der Darmwand (3, 4). Eine unkontrollierte Entzündung führt zu tiefen mukosalen Ulzerationen, die unbehandelt mit Darmbeschwerden sowie Komplikationen einhergehen (5). Die Belastung der MC-Patienten durch körperliche Symptome, wie AP, Stuhldrang und Diarrhö ist groß. In einer globalen Patientenbefragung mit mehr als 1.360 MC-Patienten gaben mehr als die Hälfte der Patienten an unter Symptomen wie Diarrhö, AP und Stuhldrang zu leiden. Gerade diese Symptome wurden von mehr als 50 % der Patienten auch als Symptome mit dem größten Einfluss auf den Alltag und die Lebensqualität bewertet (6). Die Erkrankung belastet die Patienten nicht nur physisch, sondern schränkt diese oftmals in sämtlichen Lebensbereichen ein (7, 8). MC verläuft meistens schubförmig. Zwischen den Schüben leben die Patienten in Remission, die durch die Abwesenheit von Symptomen, aber Zeichen einer aktiven Entzündung gekennzeichnet ist (3, 9). Das Therapieziel von MC-Patienten ist daher nicht nur eine Symptomkontrolle, sondern die Progression der Erkrankung langfristig aufzuhalten und Schädigungen des Darms zu verhindern (10, 11).

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie sind die Ziele einer Langzeittherapie von MC-Patienten die Erhaltung der steroidfreien klinischen Remission mit einer Normalisierung der Lebensqualität (3). Neben diesen beiden Langzeitzielen sind die klinische Remission sowie die Reduktion von MC-bedingten Komplikationen, wie z. B. Hospitalisierungen oder Operationen, zudem Ziele der Therapie (3). In diesem Zusammenhang wird von der S3-Leitlinie auch die Mukosaheilung hervorgehoben, da eine Heilung der Mukosa mit geringeren Raten von Hospitalisierungen und Operationen sowie einer verminderten Schubhäufigkeit und verbesserten Lebensqualität einhergeht (12-14). Die europäische Leitlinie der European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), die ebenfalls für den deutschen Versorgungsalltag relevant ist, unterstreicht die Wichtigkeit der Mukosaheilung und empfiehlt deren Erhebung im Therapie- und Krankheitsverlauf (15). Durch therapeutische Optionen wie Biologika und Immunsuppressiva, die eine Mukosaheilung ermöglichen, werden gemäß S3-Leitlinie zunehmend neue Behandlungsalgorithmen diskutiert, die eine Intensivierung der Therapie mit der Intention der Mukosaheilung beinhalten (3). So publizierte beispielsweise die International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD)⁶ erstmals 2015 ihren sogenannten Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE)-Konsensus für Therapieziele für Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (CED) basierend auf dem Treat-to-Target-Ansatz (16). Das Konzept sieht ein proaktives Management vor, um Einschränkungen und Schädigungen des Darms zu vermeiden, mit den kurz-, mittel- und langfristigen Therapiezielen klinisches Ansprechen, klinische Remission/patientenberichtete Endpunkt (PRO) Remission und der Messung von C-reaktivem Protein (CRP) und FC, als zusätzliche Kontrolle der Entzündung, sowie der Mukosaheilung (11, 16). Die Empfehlungen wurden 2021 aktualisiert. Dabei wurden die zuvor definierten Therapieziele erneut bestätigt und als

⁶ Ein internationales Gremium von Experten von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

langfristige Therapieziele neben der Mukosaheilung zusätzlich die Normalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie die Abwesenheit von Beeinträchtigungen definiert (17).

Zur Bewertung der Morbidität werden daher im vorliegenden Dossier Messinstrumente zur klinischen Remission, Steroidfreiheit, zum klinischen Ansprechen/Symptomatik, zur Mukosaheilung sowie zur Hospitalisierung dargestellt. Da die Messinstrumente für die Erhebung der klinischen Remission sowie für das klinische Ansprechen/Symptomatik teilweise identisch sind, werden diese beiden Abschnitte nachfolgend zusammengefasst und Endpunkte, wenn möglich, gemeinsam beschrieben.

Klinische Remission & Klinisches Ansprechen/Symptomatik

Die klinische Remission (auch als symptomatische Remission bezeichnet) sowie die steroidfreie klinische Remission und das klinische Ansprechen (auch als symptomatisches Ansprechen bezeichnet) stellen wichtige Therapieziele für die Behandlung des MC dar (3, 17, 18). Zur Beurteilung der klinischen Remission werden

- CDAI klinische Remission,
- steroidfreie klinische Remission und
- Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcomes, PRO)-2 Remission

dargestellt und zur Beurteilung des klinischen Ansprechens/Symptomatik

- Δ CDAI 100,
- PRO-2 Ansprechen,
- Stuhlfrequenz (SF) und
- abdominale Schmerzen (AP).

CDAI

Der CDAI wurde in den 1970er Jahren von Best und Kollegen in den USA entwickelt und validiert und galt anschließend als Goldstandard für die Ermittlung der Krankheitsaktivität in der Indikation MC und ist der am häufigsten verwendete klinische Index (19, 20). Für die Erhebung der klinischen Remission wird von der aktuell gültigen S3-Leitlinie der CDAI empfohlen (3). Der CDAI wurde zudem entwickelt, um den Bedarf an einen numerischen Index zu decken, mit dessen Hilfe in Studien das Ansprechen einer Therapie gemessen werden konnte (19).

Der CDAI basiert auf acht klinischen Variablen, die patientenberichtete Symptome (SF, AP, Allgemeinbefinden), ärztliche Befunde (Komplikationen, abdominelle Resistenzen), Untersuchungen (Hämatokrit, Körpergewicht) sowie Medikamentennutzung (Antidiarrhoika) umfassen (Tabelle 4-5). Die ersten drei Variablen (Symptome) werden täglich über sieben Tage in einem elektronischen Patiententagebuch abgefragt. Für jede der acht Variablen werden

Punkte vergeben (Tabelle 4-5) und zur Berechnung des Gesamt-CDAI werden diese mit spezifischen Koeffizienten multipliziert und anschließend summiert. Der CDAI nimmt Werte zwischen 0 und 600 an, wobei höhere Werte für eine stärkere Krankheitsaktivität stehen.

Tabelle 4-5: Einzelvariablen zur Bestimmung des CDAI

Variable ^a	Beschreibung	Berechnung CDAI
1	Anzahl flüssiger oder sehr weicher Stuhlgänge pro Tag	Summe der 7 Tage x 2
2	Klassifizierung des abdominalen Schmerzes: 0 = keine, 1 = mild, 2 = mittelschwer, 3 = schwer	Summe der 7 Tage x 5
3	Klassifizierung des Allgemeinbefindens: 0 = gut, 1 = etwas unter Durchschnitt, 2 = schlecht, 3 = sehr schlecht, 4 = furchtbar	Summe der 7 Tage x 7
4	Anzahl der 6 zusätzlichen Untersuchungsbefunde (Extraintestinale Manifestationen): <ul style="list-style-type: none"> • Arthritis/Arthralgia • Iritis/Uveitis • Erythema nodosum/Pyoderma gangrenosum/Aphte • Analfissuren, Fisteln, Abszesse • Andere Fisteln • Fieber über 37,8°C in der letzten Woche 	x 20
5	Verwendung von Antidiarrhoika: 0 = nein, 1 = ja	x 30
6	Abdominale Masse: 0 = keine, 2 = fraglich, 5 = sicher	x 10
7	Hämatokrit (Abweichung vom Normwert [%]) Männer = 47, Frauen = 42	Abweichung x 6
8	Körpergewicht 1-(aktuelles Gewicht/Standard) (max. Abzug bei Übergewicht = 10)	x 100
Gesamt CDAI		Summe aus Einzelvariablen multipliziert mit den Koeffizienten
<p>a: Die Variablen 1 – 3 sind Teil eines einwöchigen Patiententagebuchs. Zur Bestimmung des CDAI werden die ermittelten Einzelwerte addiert. CDAI: Crohn's Disease Activity Index; max: Maximal Quelle: Modifiziert nach (19)</p>		

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die klinische Remission der Anteil der Patienten mit klinischer Remission (CDAI < 150) zu Woche 24 dargestellt und für das klinische Ansprechen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte (Δ CDAI 100) zu Woche 24. In der Studie SEQUENCE fand eine verblindete Berechnung des CDAI statt.

Für das klinische Ansprechen wird ergänzend die Veränderung des CDAI gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 24 dargestellt.

Patientenrelevanz/Validität

Mithilfe des CDAI werden wesentliche patientenrelevante Komponenten der Erkrankung erfasst, inklusive (abdominale) Schmerzen, SF, Allgemeinbefinden und Fistelbildung. Das Vorhandensein einer abdominalen Masse sowie Fieber können Indikatoren für einen Schub sein. Zudem kann MC aufgrund von Mangelernährung mit einem Gewichtsverlust einhergehen. Somit ist die Erfassung des Körpergewichts wichtig für die Patienten, die gegebenenfalls eine Ernährungstherapie benötigen (3). Die Patientenrelevanz der durch den CDAI messbaren Veränderungen wird dadurch unterstrichen, dass drei der Kriterien (SF, AP und Allgemeinbefinden) direkt durch den Patienten selbst berichtet werden. Der Score wird maßgeblich von diesen drei Kriterien bestimmt (20), wodurch die klinische Symptomatik aus Patientensicht und das Patientenempfinden als zentrale Komponenten der Krankheitsaktivität berücksichtigt werden. Der G-BA erkennt den CDAI als etabliertes Instrument zur Quantifizierung der Gesamtaktivität des MC an (2) und erachtet die klinische Remission sowie die krankheitsbedingten Symptome Schmerzen, SF und Fistelbildung als patientenrelevant (2, 21).

Seit über einen Zeitraum von 25 Jahren ist der CDAI in klinischen MC-Studien ein weit verbreitetes, valides und etabliertes Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität bei MC-Patienten und hat zur Zulassung mehrerer Medikamente geführt (3, 18, 20). Derzeit steht kein alternativer validierter Index zur Verfügung, der dem CDAI überlegen ist (3, 22). Er wird nach wie vor als Instrument zur Beurteilung der Krankheitsaktivität für den Studieneinschluss empfohlen (23). Die Werte für die Krankheitsaktivität nach CDAI für einen MC in Remission (< 150) werden aufgrund von Prüfarztbeurteilungen von Patienten ermittelt (20) und sind breit akzeptiert (3, 17, 24). Das klinische Ansprechen gemäß CDAI wird zunehmend definiert als Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte (18, 24, 25).

Steroidfreie klinische Remission

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die steroidfreie klinische Remission der Anteil der Patienten mit klinischer Remission (CDAI; PRO-2) und keiner Kortikosteroideinnahme zu Woche 24 dargestellt.

Patientenrelevanz/Validität

Bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC empfehlen die deutsche S3-Leitlinie und die europäische Leitlinie der ECCO den Einsatz von systemischen Kortikosteroiden zur Induktion von klinischem Ansprechen und Remission (3, 18). Dennoch legen die S3-Leitlinie sowie die Leitlinie der ECCO fest, dass die systemischen Kortikosteroide und Budesonid minimiert verwendet und nicht langfristig zur Remissionserhaltung eingesetzt werden sollen (3, 18, 26). Systemische Kortikosteroide zeigen keine Effektivität in der Remissionserhaltung, führen aber zu schwerwiegenden Nebenwirkungen in der Langzeittherapie, ebenso ist auch Budesonid in der Remissionserhaltung nicht effektiv (3, 18).

Unter der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden treten schwere Nebenwirkungen wie z. B. Hypertonie, Diabetes, Osteoporose, Katarakte und ein erhöhtes Infektionsrisiko auf (27-30). Bei vielen Patienten besteht zudem eine erhöhte Mortalität aufgrund der Resistenzbildung gegenüber Kortikosteroiden (31, 32). Eine langfristige Behandlung mit Kortikosteroiden führt nicht zuverlässig zur Verhinderung eines Rückfalls oder zur Mukosaheilung (18, 33). Von den Patienten in einer Kohortenstudie, bei denen die Kortikosteroidbehandlung zu einer kompletten Remission führte, erlitten 46 % einen Rückfall 30 Tage nach Beendigung der Therapie (34). Zusätzlich kann die Einnahme von Kortikosteroiden bei Patienten mit MC zu einer Kortikosteroidabhängigkeit oder zu einem steroidrefraktären Verlauf führen (33, 34). In klinischen Studien wird die steroidfreie klinische Remission regelmäßig als Endpunkt eingesetzt (35, 36).

Trotz der mitunter gravierenden Nebenwirkungen der Kortikosteroide, werden diese weiterhin noch häufig zusätzlich zu den fortgeschrittenen Therapien verabreicht (37), sodass Behandlungsalternativen benötigt werden, die eine dauerhafte steroidfreie klinische Remission bei MC gewährleisten. Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie ist daher die steroidfreie klinische Remission ein wichtiges langfristiges Therapieziel für die Behandlung von MC-Patienten (3).

PRO-2

Für die Erfassung von Krankheitszeichen und Symptomen wird die Erhebung von PRO empfohlen und zukünftig Standard werden (17, 38). Von der EMA und dem STRIDE-Konsensus wird für die Erhebung der Symptomatik der PRO-2 empfohlen (17, 23), der sich aus den beiden Items SF und AP des CDAI zusammensetzt (38, 39).

Operationalisierung

In der Studie SEQUENCE waren für den Endpunkt PRO-2 mehrere Auswertungen a priori geplant, die in der Nutzenbewertung dargestellt werden:

- PRO-2 Remission: Anteil der Patienten mit tagesdurchschnittlicher SF $\leq 2,8$, die nicht schlechter ist als die Erhebung zu Baseline und einem tagesdurchschnittlichen AP Wert ≤ 1 , der ebenfalls nicht schlechter ist als die Erhebung zu Baseline zu Woche 24.
- Klinisches Ansprechen PRO-2: Anteil der Patienten mit Verringerung des Tagesdurchschnitts der SF ≥ 30 % und/oder Verringerung des Tagesdurchschnitts AP Werts ≥ 30 % und beide nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline zu Woche 24
- Erweitertes klinisches Ansprechen PRO-2: Anteil der Patienten mit Verringerung des Tagesdurchschnitts der SF ≥ 60 % und/oder Verringerung des Tagesdurchschnitts des AP Werts ≥ 35 % und beide nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline, und/oder klinische Remission (PRO-2) zu Woche 24

Die verwendeten Schwellenwerte zeigten in einer ankerbasierten Analyse eine hohe Korrelation mit patientenrelevanten Endpunkten (z. B. anhand des Patient Global Impression of Severity [PGIS] und des Patient Global Impression of Change [PGIC]) und sind damit gut

geeignet, eine klinisch relevante Verbesserung der bedeutsamen Symptome Durchfall und abdominale Schmerzen zu erfassen (40).

Zusätzlich wird gemäß den Anforderungen der Nutzenbewertung der Anteil der Patienten mit Verringerung der PRO-2 Symptomatik um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24 dargestellt (Klinisches Ansprechen PRO-2 [Verringerung $\geq 15\%$]; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]-Kriterium). Die Veränderung des PRO-2 gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 24 wird ergänzend dargestellt.

Patientenrelevanz/Validität

PRO sind direkte Berichte von Patienten über ihren physischen und psychischen Zustand in Relation zu einer bestimmten gesundheitlichen Situation und/oder Therapie und korrelieren stark mit dem Allgemeinbefinden der Patienten (16, 17). So hat das Erreichen der PRO-2 Remission⁷ positive Auswirkungen auf die Lebensqualität der MC-Patienten (41). Im Beratungsgespräch am 28. Juli 2016 (Beratungsanforderung: 2016-B-013) wurde der PRO-2 vom G-BA empfohlen, die Eignung und Patientenrelevanz in der Indikation MC wurde dementsprechend bestätigt (21).

Der PRO-2 ist ein in der Klinik einfach anzuwendendes Messinstrument, das bereits in zahlreichen Studien eingesetzt wurde (17). Zudem wird der PRO-2 als primärer Endpunkt in Zulassungsstudien bereits von der EMA akzeptiert (23).

Stuhlfrequenz (SF)

Die Stuhlfrequenz (SF) ist neben dem abdominalen Schmerz eines der Items des PRO-2 (38, 39). Therapieziel ist die Normalisierung der SF (11). Die SF wird in einem Patiententagebuch als Anzahl flüssiger oder sehr weicher Stuhlgänge täglich abgefragt und anschließend ein tagesdurchschnittlicher Mittelwert über 7 Tage gebildet. Die Patienten wurden zu Beginn der Studie instruiert, wie die Anzahl der flüssigen oder sehr weichen Stuhlgänge gezählt werden soll (42).

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Anteil der Patienten mit Verringerung der tagesdurchschnittlichen SF um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (IQWiG-Kriterium) zu Woche 24 dargestellt. Da die Spannweite der SF nicht festgelegt ist, wird sie im vorliegenden Dossier aus den beobachteten Minimal- und Maximalwerten der Studie berechnet.

Patientenrelevanz/Validität

Patienten mit MC leiden an häufigen, über Wochen vorkommenden Durchfällen (3, 4, 43). Die Erkrankung verläuft oftmals in Schüben, wobei sich Phasen akuter Schübe mit Phasen der Remission ablösen (44, 45). Studiendaten zeigen, dass selbst die Phasen zwischen zwei Schüben mit Krankheitssymptomen einhergehen. So gaben beispielsweise 61 % der Befragten an, auch zwischen den Schüben mindestens 1 x täglich unter Diarrhö zu leiden, während eines

⁷ SF $\leq 2,8$, AP Wert ≤ 1 , nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline (41)

Schübe waren es 93 % der Befragten (46). Der chronische und unvorhersehbare Verlauf der Erkrankung, mit psychisch belastenden und schmerzhaften Symptomen, ist bei den Betroffenen mit erheblichen psychosozialen Belastungen verbunden und bedeutet meist eine jahrzehntelange Beeinträchtigung aller Lebensbereiche (7).

Bedenken, den Stuhldrang nicht kontrollieren zu können, können bei Patienten große Sorgen auslösen (47). Stuhldrang und Diarrhö werden neben AP von mehr als 50 % der MC-Patienten als Symptome mit dem größten Einfluss auf den Alltag und die Lebensqualität wahrgenommen (6, 48) und werden als unmittelbar patientenrelevant angesehen. Im Beratungsgespräch am 30. September 2021 (Beratungsanforderung: 2021-B-230) wurde die SF vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation MC bestätigt (2). Gemäß den Empfehlungen der EMA ist die SF ein klinisch wichtiges Symptom und sollte als Wirksamkeitskriterium in MC-Studien erfasst werden (23).

Abdominale Schmerzen (AP)

Abdominale Schmerzen (AP) sind neben der Stuhlfrequenz eines der Items des PRO-2 (38, 39). Therapieziel ist die Linderung der AP (11), idealerweise bis zur vollkommenen Schmerzfreiheit (AP = 0). Die AP werden in einem Patiententagebuch täglich über eine Skala von 0 bis 3 (0 = keine, 1 = mild, 2 = mittelschwer, 3 = schwer) abgefragt und anschließend ein tagesdurchschnittlicher Mittelwert über 7 Tage gebildet (42).

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Anteil der Patienten mit einem tagesdurchschnittlichen AP Wert = 0 (Schmerzfreiheit) und der Anteil der Patienten mit Verringerung des tagesdurchschnittlichen AP Werts um ≥ 15 % der Skalenspannweite (IQWiG-Kriterium) jeweils zu Woche 24 dargestellt.

Patientenrelevanz/Validität

MC ist durch rezidivierende Schübe abdomineller Schmerzen, die oft krampfartig im rechten Unterbauch vorkommen, gekennzeichnet (3, 4, 43). Studiendaten zeigen, dass selbst die Phasen zwischen zwei Schüben mit AP einhergehen. 62 % der Befragten gaben an, dass sie auch zwischen den Schüben an mindestens einem Tag pro Woche an AP leiden (46). Schmerzhaftes Bauchkrämpfe sind einer der Hauptgründe, die zu erheblichen Fehlzeiten am Arbeitsplatz führen (46). Der chronische und unvorhersehbare Verlauf der Erkrankung, mit psychisch belastenden und schmerzhaften Symptomen, ist bei den Betroffenen mit erheblichen psychosozialen Belastungen verbunden und bedeutet meist eine jahrzehntelange Beeinträchtigung aller Lebensbereiche (7).

Abdominelle Schmerzen, die trotz optimaler Behandlung zwischen den Schüben andauern, sind ein häufiges Problem, das die Lebensqualität und das Allgemeinbefinden von Patienten mit chronischen Darmerkrankungen beeinflusst (49). AP werden neben Stuhldrang und Diarrhö von mehr als 50 % der MC-Patienten als Symptom mit dem größten Einfluss auf den Alltag und die Lebensqualität wahrgenommen (6, 48) und werden als unmittelbar patientenrelevant angesehen. Im Beratungsgespräch am 30. September 2021 (Beratungsanforderung: 2021-B-

230) wurden Schmerzen vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation MC bestätigt (2). Gemäß den Empfehlungen der EMA sind abdominale Schmerzen (AP) ein klinisch wichtiges Symptom und sollte als Wirksamkeitskriterium in MC-Studien erfasst werden (23).

Steroidfreiheit

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Anteil der Patienten mit keiner Kortikosteroideinnahme (Steroide = 0) zu Woche 24 dargestellt.

Patientenrelevanz/Validität

Kortikosteroide wurden seit ihrer Zulassung in den 1950ern breit für die Induktion einer Remission verwendet (26). Kortikosteroide eignen sich jedoch nicht für die Erhaltungstherapie, da sie bei der Aufrechterhaltung der Remission nicht wirksam sind und ihr langfristiger Einsatz mit teilweise schweren und irreversiblen Nebenwirkungen verbunden ist (3, 33). Unter der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden treten schwere Nebenwirkungen wie z. B. Hypertonie, Diabetes, Osteoporose, Katarakte auf und es besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko (27, 29, 30). Das Auftreten und der Schweregrad zahlreicher Nebenwirkungen stehen dabei im Zusammenhang mit der Dosis und der Dauer der Anwendung von Kortikosteroiden (50). Darüber hinaus kann die Anwendung von Kortikosteroiden bei Patienten zu einer Steroidabhängigkeit oder zu einem steroidrefraktären Verlauf führen (33, 34).

Daher ist es für Patienten äußerst wichtig, den Einsatz von Kortikosteroiden zu begrenzen, um kortikosteroidassoziierte Nebenwirkungen zu reduzieren, und wiederholte Zyklen dieser Medikamente zu vermeiden (28). Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie sowie die europäische Leitlinie der ECCO legen fest, dass die Verwendung systemischer Kortikosteroide und Budesonid minimiert werden soll und nicht langfristig zur Remissionserhaltung eingesetzt werden soll (3, 18). Ein wichtiges langfristiges Therapieziel bei MC ist eine Remission herbeizuführen und Kortikosteroide vollständig abzusetzen (3).

Der G-BA fasst die Reduktion der Dosierung der Kortikosteroide unter die sogenannte Cushingschwelle (=7,5 mg/Tag Prednison-Äquivalent (51)) bereits als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung kortikosteroidinduzierter Nebenwirkungen auf (2, 52-54). Entsprechend wird die vollständige Reduktion der Kortikosteroide (Steroide = 0) in der vorliegenden Nutzenbewertung daher ebenfalls als relevanter Endpunkt in der Indikation erachtet. Zudem wurde die Reduktion von systemischen Kortikosteroiden vom G-BA, z. B. bei Asthma bronchiale, bereits anerkannt (52-54). In klinischen Studien zur Untersuchung von MC wurde eine Steroidreduktion mehrfach eingesetzt und stellt einen wichtigen Endpunkt bei der Behandlung von MC-Patienten dar (27, 35, 55).

Mukosaheilung

Die Mukosaheilung, auch als endoskopische Heilung bezeichnet, ist gemäß STRIDE-Konsensus ein langfristiges Therapieziel für Patienten mit CED (17). Die europäische Leitlinie

der ECCO unterstreicht die Wichtigkeit der Mukosaheilung und empfiehlt bei MC-Patienten die Erhebung der Mukosaheilung im Therapie- und Krankheitsverlauf (15).

Zur Beurteilung der Mukosaheilung werden das endoskopische Ansprechen, die endoskopische Remission, die ulcusfreie Endoskopie und die tiefe Remission dargestellt.

SES-CD

Der SES-CD ist ein vereinfachter endoskopischer Aktivitätsindex zur Beurteilung der Mukosabeschaffenheit, der 2004 von Daperno und Kollegen entwickelt und validiert wurde (56). Zuvor gab es lediglich einen validierten endoskopischen Aktivitätsindex (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity), der kompliziert und zeitaufwendig zu erheben war. Ziel war daher die Entwicklung eines einfachen, schnell anwendbaren endoskopischen Aktivitätsindex, der sich für die klinische Routine eignet (56).

Der SES-CD basiert auf der Beurteilung fünf definierter Darmsegmente (Ileum, Colon rechts, Colon transversal, Colon links und Rektum), bei denen die vier endoskopischen Variablen Größe der Ulzeration, ulzerierte Oberfläche (Ausdehnung Ulzeration), entzündete Oberfläche (Ausdehnung Läsionen) sowie Stenosen, jeweils bezogen auf das jeweilige Darmsegment, beurteilt werden. Für jedes der fünf Darmsegmente werden für die vier endoskopischen Variablen Punkte zwischen 0 und 3 vergeben (Tabelle 4-6) und anschließend summiert. Der SES-CD nimmt Werte zwischen 0 und 56 an, wobei höhere Werte auf eine schwerere Erkrankung hinweisen (56, 57).

Tabelle 4-6: Einzelvariablen zur Bestimmung des SES-CD

	Größe Ulzeration ^a	Ausdehnung Ulzeration ^b	Ausdehnung Läsionen ^c	Stenosen ^d
Ileum	0 – 3	0 – 3	0 – 3	0 – 3
Colon rechts	0 – 3	0 – 3	0 – 3	0 – 3
Colon transversal	0 – 3	0 – 3	0 – 3	0 – 3
Colon links	0 – 3	0 – 3	0 – 3	0 – 3
Rektum	0 – 3	0 – 3	0 – 3	0 – 3

a: 0 = keine Ulzera; 1 = Aphten; 2 = größere Ulzera (bis 2 cm); 3 = sehr große Ulzera (> 2 cm)
b: 0 = keine Ulzera; 1 = < 10 %; 2 = 10 -30 %; 3 = > 30 %
c: 0 = Segment nicht betroffen; 1 = < 50 %; 2 = 50 -75 %; 3 = > 75 %
d: 0 = keine Stenose; 1 = 1 Stenose, passierbar; 2 = multiple Stenosen, passierbar; 3 = nicht passierbare Stenosen
SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
Quelle: Modifiziert nach (56)

Die tiefe Remission wird anhand des zuvor beschriebenen SES-CD und anhand des CDAI erhoben. Eine detaillierte Beschreibung des CDAI ist im Abschnitt Klinische Remission & Klinisches Ansprechen/Symptomatik zu finden.

Operationalisierung

In der Studie SEQUENCE waren mehrere Auswertungen basierend auf dem SES-CD a priori geplant, die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt werden:

- Endoskopisches Ansprechen: Anteil der Patienten mit einer Verringerung des SES-CD um > 50 % gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 24 (bzw. für Patienten mit einer isolierten Erkrankung des Ileums und einem Baseline-SES-CD von 4 eine Reduktion von mindestens 2 Punkten gegenüber der Erhebung zu Baseline)
- Endoskopische Remission: Anteil der Patienten mit SES-CD ≤ 4 und mindestens einer Reduktion von 2 Punkten gegenüber der Erhebung zu Baseline und kein Subscore > 1 in jeder individuellen Komponente zu Woche 24
- Ulcusfreie Endoskopie: Anteil der Patienten mit einem SES-CD Subscore für ulzerierte Oberflächen von 0 bei Patienten mit einem SES-CD Subscore für ulzerierte Oberflächen ≥ 1 zu Baseline zu Woche 24
- Tiefe Remission: Anteil der Patienten mit klinischer Remission (CDAI < 150) und endoskopischer Remission (siehe oben) zu Woche 24.

In der Studie SEQUENCE fand eine verblindete Berechnung des CDAI statt sowie eine verblindete zentrale Bewertung des SES-CD.

Patientenrelevanz/Validität

Die Mukosaheilung gewinnt als Therapieziel zunehmend an Bedeutung, da die Mukosaheilung die Prognose der MC-Erkrankung begünstigt, indem sie die Rückfallraten, die Hospitalisierungsraten und die Notwendigkeit von Operationen verringert und mit einer verminderten Schubhäufigkeit sowie einer verbesserten Lebensqualität einhergeht (12-15, 58-62). So zeigen Analysen zur Langzeitremission, dass 69 % der Patienten, die eine Mukosaheilung erreichten, auch vermehrt eine klinische Langzeitremission erreichten; bei Patienten, die keine Mukosaheilung erzielten, waren es dagegen nur 43 % (60). Doch selbst bei Erreichen einer klinischen Remission ist eine Entzündung der Mukosa mit langfristigen krankheitsbedingten Komplikationen, Schüben und Operationen verbunden (17).

Die Mukosaheilung wird von der deutschen S3-Leitlinie im Zusammenhang mit der Reduktion von MC-bedingten Komplikationen, wie z. B. Hospitalisierungen oder Operationen, hervorgehoben (3). Durch therapeutische Optionen wie Biologika und Immunsuppressiva, die eine Mukosaheilung ermöglichen, werden gemäß S3-Leitlinie zunehmend neue Behandlungsalgorithmen diskutiert, die eine Intensivierung der Therapie mit der Intention der Mukosaheilung beinhalten (3). So wird die Mukosaheilung beispielsweise vom STRIDE-Konsensus als langfristiges Therapieziel für Patienten mit CED empfohlen (17). Die europäische Leitlinie der ECCO, die ebenfalls für den deutschen Versorgungsalltag relevant ist, unterstreicht die Wichtigkeit der Mukosaheilung und empfiehlt die Erhebung im Therapie- und Krankheitsverlauf (15). Dass das Erreichen einer frühen Mukosaheilung mit besseren Langzeitergebnissen assoziiert ist, zeigt sich eindrucksvoll auch in einer post hoc Analyse aus

den drei randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien mit Risankizumab (ADVANCE, MOTIVATE und FORTIFY). Eine frühe Verbesserung der endoskopischen Ergebnisse (z. B. Erreichen einer endoskopischen Remission) in Woche 12 ist demnach mit einer signifikanten Reduzierung von Krankenhauseinweisungen und Operationen bis Woche 52 für Patienten verbunden, die eine Therapie mit Risankizumab erhalten (63).

Der SES-CD wird in klinischen Studien zur Bestimmung der Mukosaheilung für Patienten mit MC regelmäßig erfasst (17, 56, 64, 65). Es handelt sich hierbei um ein reproduzierbares und validiertes Messinstrument für MC-Patienten (56). In der Literatur verwendete Cut-off-Werte sind unter anderem für die ulcusfreie Endoskopie ein SES-CD Subscore für ulzerierte Oberflächen von 0, für die endoskopische Remission $\text{SES-CD} \leq 4$ und für das endoskopische Ansprechen eine Verringerung des SES-CD um $> 50\%$ (25, 66, 67). Eine Analyse zur Relevanz endoskopischer Endpunkte bestätigt die Eignung dieser Cut-off-Werte (68). Die Definition des endoskopischen Ansprechens $\text{SES-CD} > 50\%$ wird zudem von der IOIBD befürwortet (69).

Hospitalisierung

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Anzahl der Hospitalisierung (MC-bedingt) zu Woche 24 sowie die Anzahl der Hospitalisierungen (jegliche Ursache) zu Woche 24 dargestellt.

Patientenrelevanz/Validität

Im Langzeitverlauf geht MC häufig mit irreversiblen Schädigungen des Darms und Komplikationen einher, die häufig eine Hospitalisierung notwendig machen (70). Aus einer prospektiven populationsbasierten Studie (Epi-IBD-Studie) geht hervor, dass 36 % der CED-Patienten (488 MC-Patienten aus 29 europäischen Zentren) aufgrund ihrer Erkrankung hospitalisiert werden mussten. Im Median erfolgte die erste Hospitalisierung bereits nach sechs Monaten. Eine Operation benötigten 22 % der Patienten (70). Entzündliche Darmerkrankungen wie MC stellen eine hohe Belastung für das Gesundheitssystem dar; die Gesamtkosten entstehen hauptsächlich durch die Hospitalisierungen (71).

Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie sollte das Ziel der Therapie von Patienten mit MC über die reine klinische Remission hinausgehen und eine steroidfreie klinische Remission, eine normale Lebensqualität und eine Reduktion MC-bedingter Komplikationen, wie z. B. Hospitalisierungen oder Operationen, umfassen (3). Komplikationen, die zur Hospitalisierung führen, stellen eine starke Einschränkung des Alltags dar und resultieren in physischer und psychischer Belastung. Auch die Lebensqualität der Patienten wird durch die Hospitalisierung beeinträchtigt (72). Der G-BA sieht Hospitalisierungen bereits in verschiedenen Indikationen als patientenrelevant an und zieht diese regelmäßig zur Beurteilung heran (73-78). Auch im Beratungsgespräch am 30. September 2021 (Beratungsanforderung: 2021-B-230) wurde die Hospitalisierung vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation MC bestätigt (2).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da es bisher keine Heilung für MC gibt, sind MC-Patienten oftmals ein Leben lang den krankheitsbedingten Belastungen ausgesetzt, die sich negativ auf ihre Lebensqualität auswirken (7, 79, 80). Einfluss auf die Lebensqualität nehmen hierbei sowohl die physiologischen Faktoren (wie z. B. AP, Diarrhö sowie Stuhldrang) als auch die psychologischen Faktoren der Erkrankung (wie z. B. Sorgen den Stuhldrang nicht kontrollieren zu können, Sorgen und Ängste bezüglich Operationen oder Sorgen vor einem Rezidiv) (81). Die Normalisierung der Lebensqualität stellt daher ein wichtiges Therapieziel für die Behandlung des MC dar (3, 17, 18).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG eine „patientenrelevante Zielgröße zur Feststellung krankheits- und behandlungsbedingter Veränderungen“ (82). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt ein breites Konzept dar, welches verschiedene Gesundheitsaspekte wie beispielsweise Fatigue, körperliche Funktionalität und Emotionalität umfasst. Diese können mithilfe von generischen oder krankheitsspezifischen Messinstrumenten gemessen werden. Bei MC-Patienten werden generische Instrumente wie z. B. der SF-36 und krankheitsspezifische Fragebögen wie z. B. der IBDQ verwendet (79, 83).

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Der IBDQ ist ein etablierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit CED (84-87). Der Fragebogen wurde 1989 von Guyatt und Kollegen entwickelt und umfasst Komponenten zu Symptomen (Darmsymptome, systemische Symptome) und Funktionen (emotionale Funktion, Sozialfunktion) (83, 88).

Im IBDQ werden mittels 32 Fragen die vier Domänen Darmsymptome (10 Fragen), Sozialfunktion (5 Fragen), systemische Symptome (5 Fragen) und emotionale Funktion (12 Fragen) erfasst. Jede Frage kann auf einer Skala von 1 (schlechteste Situation) bis 7 (beste Situation) bewertet werden. Die Gesamtpunktzahl (IBDQ Gesamtscore) reicht von 32 bis 224 Punkten, wobei eine höhere Gesamtpunktzahl eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität indiziert (83, 88). Für die vier Domänen können separate Subscores berechnet werden (89): IBDQ Domänen Darmsymptome 10 – 70 Punkte; IBDQ Domänen Sozialfunktion 5 – 35 Punkte; IBDQ Domänen systemische Symptome 5 – 35 Punkte; IBDQ Domänen emotionale Funktion 12 – 84 Punkte (84, 90).

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Verbesserung des IBDQ (Gesamtscore und Subscores) um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (IQWiG-Kriterium) und die IBDQ Remission (IBDQ ≥ 170), jeweils zu Woche 24, dargestellt. Ergänzend wird die Veränderung des IBDQ (Gesamtscore und Subscores) gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 24 dargestellt.

Patientenrelevanz/Validität

Aufgrund des unvorhersehbaren Verlaufs der Erkrankung sind Patienten mit MC in ihrer Lebensqualität erheblich beeinträchtigt (7, 79). Mithilfe des IBDQ kann die Selbsteinschätzung des Patienten mit CED zur Lebensqualität erfasst werden. Patienten in Remission weisen Werte des IBDQ über 170 auf, weshalb dieser, auch in anderen klinischen Studien eingesetzte, Cut-off gewählt wurde (91-98). Die Verwendung eines krankheitsspezifischen Fragebogens zur Erhebung der Lebensqualität wurde im Beratungsgespräch am 30. September 2021 (Beratungsanforderung: 2021-B-230) vom G-BA ausdrücklich befürwortet (2). Der IBDQ wurde in einem vorherigen Beratungsgespräch am 28. Juli 2016 (Beratungsanforderung: 2016-B013) als grundsätzlich geeignetes Messinstrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität angesehen (21). Zudem wurde der IBDQ Gesamtscore sowie die vier IBDQ Subscores vom G-BA bereits als adäquat in der Indikation perianale Fisteln bei MC anerkannt (99). Damit kann der indikationsspezifische Fragebogen IBDQ als geeignet und patientenrelevant eingestuft werden.

Der IBDQ sowie eine Kurzform des Fragebogens wurden validiert und als valide und verlässlich eingestuft (84, 100). Der Validierungsstatus des IBDQ wurde 2004 zusammengefasst und 2006 für die deutsche Version bestätigt (101, 102). Gemäß den Empfehlungen der EMA kann der IBDQ als ein valides Bewertungsinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit MC herangezogen werden (23).

Short Form - 36 (SF-36; PCS und MCS)

Beim SF-36 handelt es sich um ein generisches und international eingesetztes Messinstrument zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den Patienten, welches in klinischen sowie in Interventions- und Bevölkerungsstudien zum Einsatz kommt (103). Er wurde erstmals 1989 vorgestellt und umfasst zwei Summenscores zur physischen und mentalen Gesundheit der Patienten (104).

Im SF-36 (Version 2) werden mittels 36 Fragen acht Domänen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden) auf einer Skala von 0 (geringste Lebensqualität) bis 100 (höchste Lebensqualität) erfasst, wobei höhere Werte für eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen. Aus diesen Domänen werden zwei Summenscores zur physischen und mentalen Gesundheit der Patienten berechnet: der PCS und der MCS (Tabelle 4-7). Die Berechnung des PCS und des MCS erfolgt über ein Norm Based Scoring auf einen Mittelwert von 50 und eine Standardabweichung von 10, ein definiertes Minimum und Maximum haben die Summenscores daher nicht (103).

Tabelle 4-7: Domänen und Summenscores des SF-36-Fragebogens

Domäne	Summenscore
Körperliche Funktionsfähigkeit Körperliche Rollenfunktion Körperliche Schmerzen Allgemeiner Gesundheitszustand	PCS
Vitalität Soziale Funktionsfähigkeit Emotionale Rollenfunktion Psychisches Wohlbefinden	MCS
MCS: Mental Health Component Summary Score; PCS: Physical Health Component Summary Score; SF-36: Short Form - 36	

Operationalisierung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Verbesserung des SF-36 (PCS und MCS) um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (IQWiG-Kriterium) zu Woche 24 dargestellt. Ergänzend wird die Veränderung des SF-36 (PCS und MCS) gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 24 dargestellt.

Patientenrelevanz/Validität

Patienten mit MC sind von einer erheblichen Einschränkung ihrer Lebensqualität betroffen (7, 79, 80). Das Ausmaß dieser Einschränkung kann mithilfe des SF-36 durch den Patienten subjektiv eingeschätzt werden. Im Beratungsgespräch am 30. September 2021 (Beratungsanforderung: 2021-B-230) wurde der SF-36 unter den generischen Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität vom G-BA als bevorzugt empfohlen, die Eignung und Patientenrelevanz in der Indikation MC wurde dementsprechend bestätigt (2).

Der SF-36 wird in zahlreichen klinischen Studien eingesetzt und ist das am häufigsten verwendete generische Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität (103, 105). Er kann indikationsübergreifend angewendet werden und erfasst die subjektive gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten (106, 107). Seine Validität und Zuverlässigkeit wurden vielfach geprüft (105). Auch in der Indikation MC ist der SF-36 ein verlässliches und validiertes Messinstrument (108-110).

Verträglichkeit

Neben der Wirksamkeit eines Arzneimittels ist die Beurteilung der Verträglichkeit des Arzneimittels ein wesentlicher Bestandteil der klinischen Prüfung. Dazu wurden im Rahmen der Studie sämtliche UE erfasst und nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Relevant für die Nutzenbewertung sind dabei alle unter Behandlung aufgetretenen UE (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE), unabhängig von der Beurteilung einer möglichen Kausalität durch den Prüfarzt. Die Verringerung von therapieassoziierten Nebenwirkungen ist grundsätzlich als patientenrelevanter Aspekt eines zu bewertenden Arzneimittels anzusehen. Jedoch sind nicht alle untersuchten UE direkt

patientenrelevant, da beispielsweise Änderungen von Laborparametern nicht per se für den Patienten spürbar und nicht zwingend symptomatisch sind.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit werden die Gesamtraten für folgende UE dargestellt:

- UE
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3)
- UE, die zum Tod führten
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE von speziellem Interesse (UESI):
 - UESI jeglichen Schweregrads
 - Schwerwiegende UESI
 - Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)

Für die Gesamtraten aller UE, SUE und schwerer UE (CTCAE Grad ≥ 3) werden zusätzliche UE-Analysen durchgeführt, in denen erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Folgende Preferred Terms (PT) nach MedDRA wurden als erkrankungsbezogene Ereignisse identifiziert:

- Fisteln (anal, kolovaginal, kolovesical, enterokolisch, enterokutan, enterovaginal, den weiblichen Verdauungstrakt und Genitalbereich betreffend, das Ileum betreffend, ileorektal, ileovaginal, perineal, rektal, rektovaginal),
- Abszesse (anal, anorektal sowie rektal),
- Stenosen/Obstruktionen (Anal-, Ilealstenosen sowie intestinale Obstruktion und Dünndarmverschluss),
- Anale Fissuren,
- Morbus Crohn sowie
- Intestinale Perforationen.

Für die Entscheidung zur Klassifizierung der aufgezählten PT als erkrankungsbezogene Ereignisse wird Bezug auf MC-spezifische Komplikationen genommen. Die konkrete Auswahl der PT beruht auf einer prädefinierten Liste von typischen erkrankungsbezogenen Ereignissen, die im Rahmen der Studie M16-000 erstellt wurde (111). Die Ergebnisse zu diesen Analysen sind in Anhang 4-G ergänzend dargestellt.

Die Erfassung der Schwere der UE in der Studie erfolgte gemäß CTCAE des National Cancer Institute.

Im SAP waren folgende UESI präspezifiziert und werden in der Nutzenbewertung dargestellt (die Operationalisierung der UESI lässt sich Appendix B des SAP entnehmen):

- Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) (adjudiziert)
- Andere festgestellte kardiovaskuläre Ereignisse (adjudiziert)
- Schwerwiegende Infektionen
- Aktive Tuberkulose
- Opportunistische Infektionen (ohne Tuberkulose und Herpes Zoster)
- Herpes Zoster
- Malignität
- Nichtmelanozytärer Hautkrebs (Non Melanoma Skin Cancer, NMSC)
- Malignität außer NMSC
- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen
- Adjudizierte anaphylaktische Reaktionen
- Hepatische Ereignisse
- Reaktionen an der Injektionsstelle

Des Weiteren werden gemäß Dossiervorlage zusätzlich zu den Gesamtraten auch Raten für Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und PT nach MedDRA wie folgt dargestellt:

- Gesamtrate UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- Gesamtraten SUE und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3): Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- Zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- UE, die zum Therapieabbruch führten (deskriptiv)

Datenschnitt

Für die Studie SEQUENCE liegt zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers ein präspezifizierter 50 %-Datenschnitt zu Woche 24 (Interim Lock 1) vor. Dieser a priori geplante Datenschnitt erfolgte am 13. Juli 2022 nachdem ca. 50 % der randomisierten Patienten mindestens 24 Wochen behandelt worden waren oder die Studie vor Woche 24 vorzeitig abgebrochen hatten. Dieser Teil der Studienpopulation wird für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen (ITT1H-Population) und es werden für die

Analysen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität patientenindividuell ausschließlich Ergebnisse bis zu Woche 24 berücksichtigt. Die Verwendung dieses frühen, präspezifizierten Datenschnitts wurde im Rahmen einer G-BA-Beratung angekündigt und wird entsprechend für die Nutzenbewertung vorgelegt. Zudem sind folgende weitere Datenschnitte geplant:

- Präspezifizierte Interimsanalyse zwei Monate nach EU-Zulassung (Health Technology Assessment [HTA] Interim Lock), erfolgt unter Berücksichtigung aller randomisierten Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt mindestens 24 Wochen behandelt worden sind oder die Studie vor Woche 24 vorzeitig abgebrochen hatten.
- Präspezifizierter 100 %-Datenschnitt zu Woche 24 (Interim Lock 2), erfolgt nachdem alle Patienten mindestens 24 Wochen behandelt worden sind oder die Studie vor Woche 24 vorzeitig abgebrochen haben (ITT1).
- Präspezifizierter 100 %-Datenschnitt zu Woche 48 (Interim Lock 3), erfolgt nachdem alle Patienten 48 Wochen erreicht oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten (ITT1).

Analysezeitpunkt

Im vorliegenden Dossier wird für alle Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Analysezeitpunkt zu Woche 24 dargestellt. Dieser Analysezeitpunkt entspricht den Anforderungen des G-BA bzgl. des Analysezeitpunkts an chronische Erkrankungen und wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs vom G-BA als geeignete Studiendauer bestätigt (2). Für alle Endpunkte zur Verträglichkeit wurden Ereignisse auch über Woche 24 hinaus erfasst und in die Analyse eingeschlossen, sofern sie vor dem 22. Juni 2022 aufgetreten waren und somit für den 50 %-Datenschnitt zu Woche 24 am 13. Juli 2022 aufbereitet werden konnten.

Imputation und Umgang mit fehlenden Werten

Non-Responder-Imputation unter Einbindung von Multipler Imputation (NRI-MI)

Fehlende Werte in binären Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden mittels NRI-MI ersetzt, d. h. Non-Responder-Imputation unter Einbindung multipler Imputation. Dieses Vorgehen für fehlende Werte in binären Endpunkten ist auch im SAP präspezifiziert.

- Die NRI-MI behandelt alle Patienten, die während eines vorab festgelegten Visitefensters keine Bewertung haben (entweder aufgrund fehlender Bewertung oder wegen vorzeitigem Ausscheiden aus der Studie), als Non-Responder für die Visite.
- Fehlende Werte (z. B. verpasste Visiten, Visite mit unvollständigen Daten, vorzeitiger Abbruch), die auf eine COVID-19-Infektion oder logistische Einschränkung aufgrund der Pandemie oder des geopolitischen Konflikts zurückzuführen sind, werden wie im SAP der Studie prädefiniert mit einer MI ersetzt. Bei jeder Visite werden in diesem Fall

Patienten basierend auf den imputierten MI-Werten als Responder oder Non-Responder charakterisiert.

- Zudem werden Patienten, bei denen während der Studie eine MC-bedingte Einnahme von Kortikosteroiden initiiert wird oder eine Kortikosteroidtherapie über das individuelle Baselinenniveau hinaus erforderlich ist, ab dem Zeitpunkt der erhöhten Einnahme zensiert und hinsichtlich der Wirksamkeit als Non-Responder betrachtet. Ab diesem Zeitpunkt wird außerdem keine MI mehr angewandt. Für diese Patienten kann davon ausgegangen werden, dass ein schlechtes Ansprechen zu dem Beginn oder der Erhöhung einer Kortikosteroidtherapie geführt hat und diese Patienten daher als Non-Responder angesehen werden können.

Bei der MI werden fehlende Werte unter der Annahme zufällig fehlender Werte (Missing-at-Random, MAR) basierend auf den tatsächlich beobachteten Werten durch plausible Werte ersetzt, die eine Zufallsstichprobe der fehlenden Werte darstellen. Vor dem Imputationsschritt wird der Datensatz mittels Markov Chain Monte Carlo (MCMC) so erweitert, dass die fehlenden Werte einem monotonen Muster folgen. Das Imputationsmodell enthält die Behandlungsgruppe, die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, die Werte von Alter, Geschlecht, Gewicht sowie, sofern vorhanden, beobachtete Werte zu Baseline und allen geplanten Visiten. Für binäre Endpunkte werden fehlende Werte mittels logistischer Regression unter Verwendung des oben beschriebenen Imputationsmodells ersetzt. Für die Responder-Analysen wird das jeweilige Responsekriterium auf den imputierten Wert angewendet. Für den Fall, dass bei der Imputation die Spannweite des jeweiligen Endpunktes unter- bzw. überschritten wird, wird der ersetzte Wert auf das Minimum bzw. das Maximum der Spannweite des jeweiligen Endpunktes gesetzt. Um die Unsicherheit über den fehlenden Wert zu adressieren, wird bei der MI jeder fehlende Wert durch eine vorher festgelegte fixe Anzahl an imputierten Werten ersetzt und damit der Einfluss zufälliger Effekte entsprechend minimiert. Auf diese Weise werden 30 vervollständigte Datensätze erzeugt, die jeweils separat entsprechend den in diesem Abschnitt beschriebenen Methoden analysiert werden. Die Ergebnisse der Einzelanalysen werden anschließend mit der Methode nach Rubin aggregiert, um einen Effektschätzer mit zugehörigem Konfidenzintervall (KI) und p-Wert zu erhalten. Die durch die MI erhaltene Anzahl an Respondern wird gerundet dargestellt, die Prozentangabe wird dabei basierend auf der nicht gerundeten Anzahl an Respondern berechnet und dargestellt.

Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)

Im Rahmen der ergänzenden Analyse stetiger Endpunkte wird keine direkte Ersetzung fehlender Werte vorgenommen, sondern indirekt durch die Verwendung eines MMRM adressiert. Unabhängig vom vorzeitigen Abbruch der Studienmedikation oder einer Anpassung der Hintergrundtherapie werden alle zu Baseline und Woche 24 erfassten Werte in der Analyse berücksichtigt.

Für den IBDQ gilt zusätzlich folgende Konvention im Umgang mit fehlenden Werten: Wenn nicht mehr als 20 % der Items in einer IBDQ Domäne fehlen, werden sie durch die Mittelwerte der in dem jeweiligen Bereich abgeschlossenen Items ersetzt, andernfalls werden sie als fehlend

klassifiziert. Wenn einer der 4 Domänen-Scores fehlt, wird der IBDQ Gesamtscore als fehlend behandelt. Dieser Umgang mit fehlenden Werten ist im SAP präspezifiziert.

Statistische Methoden der Hauptanalysen

Generalisiertes lineares Modell (GLM)

Die Analyse der binären Endpunkte zur Morbidität/gesundheitsbezogenen Lebensqualität/Verträglichkeit basiert auf einem GLM mit Behandlung sowie den Hauptstratifizierungsvariablen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1 , > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen. Hinsichtlich der Verträglichkeit und bei Endpunkten, bei denen das Modell nicht konvergiert, handelt es sich um ein nicht adjustiertes GLM. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen wird das Relative Risiko (RR), das Odds-Ratio (OR) sowie die Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert als Effektmaß berechnet. Für das RR wird der Log-Link, für das OR der Logit-Link und für die RD die natürliche Linkfunktion verwendet. Aufgrund gleicher Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen ist keine Verzerrung diesbezüglich zu erwarten, sodass diese Effektmaße geeignet sind. Fehlende Werte werden mittels NRI-MI ersetzt. Für die Bewertung des Behandlungseffekts im Rahmen der Zusatznutzenableitung wird das RR herangezogen.

Statistische Methoden der ergänzenden Analysen

Responsekriterium (für stetige Endpunkte mit vorhandenem Responsekriterium)

Für stetige Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden Responder-Analysen vorgelegt, soweit ein adäquates Responsekriterium vorliegt. Alle Responder-Analysen werden gemäß der beschriebenen Methodik für binäre Endpunkte durchgeführt.

Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)

Für stetige Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert und den Hauptstratifizierungsfaktoren Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1 , > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein) als Kovariablen die Mittelwertdifferenzen (MWD) als Effektmaß berechnet inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert, wobei keine Ersetzung fehlender Werte vorgenommen wird. Für das MMRM-Modell wird eine unstrukturierte Kovarianzmatrix gewählt. Dies entspricht der im SAP definierten Analyse für stetige Endpunkte. Liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor, wird zusätzlich das Hedges' g basierend auf den adjustierten Schätzern berechnet, um anhand der standardisierten MWD die Relevanz des Effekts zu bewerten. Da die stetigen Analysen ergänzend zu den Hauptanalysen dargestellt werden, wird auf die Durchführung der Subgruppenanalysen verzichtet.

Für Analysen herangezogene Populationen

Die Auswertung aller Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt auf Basis aller randomisierten, behandelten Patienten, die Teil des Datenschnitts Interim Lock 1 sind, entsprechend der zugewiesenen Studienmedikation. Dies entspricht der präspezifizierten Definition des ITT1H Analysis Set. Sieben Patienten erhielten eine nicht zulassungskonforme Risankizumab-Dosierung, die in einer früheren Protokollversion spezifiziert war, und für den weiteren Verlauf der Studie nicht ausgewählt wurde. Das ITT1H Analysis Set umfasst Patienten, die gemäß der im aktuellen Studienbericht definierten Dosierung behandelt wurden und somit keine Patienten, die eine nicht der Zulassung entsprechende Risankizumab-Dosierung erhalten hatten.

Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgt anhand aller behandelten Patienten, die Teil des Datenschnitts Interim Lock 1 sind, entsprechend der Randomisierung. Da das Randomisierungs-Kit erst zum Interim Lock 3 entblindet wird, ist eine „as treated“ Analyse für die Betrachtung der Verträglichkeit nicht möglich. Die Patienten werden demnach „as randomized“ analysiert.

Die Population zur Auswertung der Verträglichkeit entspricht der ITT1H Population. Von dem präspezifizierten Safety Analysis Set SA1 weicht diese Population (im Folgenden SAS genannt) insofern ab, dass die sieben Patienten im Risankizumab-Arm, die mit einer nicht zugelassenen Risankizumab-Dosierung behandelt wurden (siehe oben), ausgeschlossen werden.

Alle Tabellen in Anhang 4-G enthalten jeweils die Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen, bezeichnet mit N sowie die Anzahl fehlender oder imputierter Werte. In allen Tabellen mit Responder-Analysen stellt n die Anzahl der Patienten mit Ereignis dar.

Zur Berechnung der Ergebnisse wird SAS V9.4 verwendet. Sofern nicht angegeben, wird nicht vom Standardvorgehen abgewichen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁸ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁹ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{10, 8} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine nutzenbewertungsrelevante Einzelstudie zu dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Anwendungsgebiet vorliegt. Aus diesem Grund wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

⁸ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁹ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹⁰ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden neben der Hauptanalyse zur Ableitung des Zusatznutzens weitere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um bestehende Unsicherheiten in den Ergebnissen adäquat zu adressieren.

Für Endpunkte, bei denen der Anteil fehlender Werte über 10 % liegt, werden zur Abschätzung des Einflusses dieser fehlenden Werte Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Im SAP der Studie SEQUENCE ist die MI als Sensitivitätsanalyse für verschiedene Wirksamkeitsendpunkte präspezifiziert. Fehlende Werte werden daher neben der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen, präspezifizierten Imputation mittels NRI-MI für die Sensitivitätsanalysen anhand von MI-Verfahren ersetzt. Die MI umfasst jedoch, wie im SAP der Studie präspezifiziert, keine Werte, die aufgrund einer Kortikosteroidtherapie zensiert wurden, da hier von einer fehlenden Wirksamkeit ausgegangen wird. Falls die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der Hauptanalysen bestätigen, wird für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial, bei denen die mögliche Verzerrung maßgeblich im hohen Anteil an fehlenden Werten begründet ist, die Aussagekraft der Ergebnisse erhöht (es werden z. B. Hinweise statt Anhaltspunkte abgeleitet).

Der genutzte Datenschnitt/Analysezeitpunkt sowie die Analysemethoden zur Auswertung der Sensitivitätsanalysen erfolgen analog zur Auswertung der Hauptanalyse und sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind in Anhang 4-G zu finden.

Weitere im SAP der Studie SEQUENCE präspezifizierte Sensitivitätsanalysen zum Umgang von fehlenden Werten werden im Dossier nicht dargestellt:

- Nichtberücksichtigung fehlender Werte (as observed): Die Nichtberücksichtigung von fehlenden Werten oder von Werten nach einem Abbruch der Studienmedikation und insbesondere der komplette Ausschluss von Patienten widersprechen dem ITT-Prinzip. Daher werden präspezifizierte Sensitivitätsanalysen nicht dargestellt.
- Betrachtung aller fehlender Werte mittels NRI: Fehlende Werte, die aufgrund der COVID-19-Pandemie oder des geopolitischen Ukraine-Konflikts entstanden sind, stehen nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Therapieansprechen. Daher wird die Einstufung solcher Werte als Non-Responder als nicht zweckmäßig erachtet und von einer NRI als Sensitivitätsanalyse abgesehen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Entsprechend der Vorgabe des IQWiG werden Subgruppenanalysen nur durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind. Andernfalls wird wegen eingeschränkter Aussagekraft auf eine Subgruppenanalyse verzichtet (82).

Entsprechend den Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG (82) werden potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht. Ist der p-Wert des Interaktionstests $\geq 0,05$, wird keine Effektmodifikation angenommen und es werden keine entsprechenden Subgruppen dargestellt. Eine potenzielle Effektmodifikation liegt vor, wenn das Ergebnis eines Interaktionstests einen p-Wert von $< 0,05$ aufzeigt. In diesem Fall werden Subgruppenanalysen im Dossier dargestellt und gleichzeitig die Relevanz der potenziellen Effektmodifikation diskutiert.

Die Interaktionen werden basierend auf dem Einschluss des Faktors Subgruppe und des entsprechenden Interaktionsterms (Behandlung*subgruppenbildender Faktor) als Faktor in das entsprechende statistische Modell ohne Adjustierung für die Hauptstratifizierungsvariablen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1 , > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein) (beschrieben in Abschnitt 4.2.5.2) untersucht. Die Interaktionstests werden jeweils für jeden Faktor separat durchgeführt. Da die Interaktionstests nicht adjustiert sind, haben sie im Beisein anderer Effektmodifikationen nur eingeschränkte Aussagekraft. Wenn für einen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wird, dann ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, also nicht möglich.

Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist außerdem zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit zu einem falsch positiven Ergebnis führt. Ein signifikanter Interaktionstest wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Es findet zuerst eine Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation hinsichtlich des Zusatznutzens statt. Ergibt sich keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, wird auch nicht von einer bewertungsrelevanten Effektmodifikation ausgegangen. Andernfalls wird wie folgt vorgegangen: Aufgrund des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem

p-Wert des Interaktionstests und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Dazu werden in Anlehnung an den Entwurf der EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des medizinischen Diensts der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (112, 113):

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?

Die in Tabelle 4-8 dargestellten Faktoren werden für die Subgruppenanalysen für Fragestellung 1 herangezogen. Die Wahl der Trennpunkte basiert bei den im SAP präspezifizierten Subgruppenkategorien auf der Präspezifizierung der Trennpunkte in der Studie.

Tabelle 4-8: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung

Merkmal	Darstellung im Dossier	Präspezifizierte Subgruppe	Subgruppen-Kategorien im Dossier
Alter	Kategorial	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 Jahre – < 40 Jahre • ≥ 40 Jahre – < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre
Geschlecht	Dichotom	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich
Geografische Region	Kategorial	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika • Süd-/Zentralamerika • Westeuropa • Osteuropa • Asien • Andere
Gewicht	Dichotom	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • < 60 kg • ≥ 60 kg
Herkunft/Ethnie	Dichotom	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • Weiß • Nicht-weiß
Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren	Dichotom	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1 • > 1
Kortikosteroideinnahme zu Baseline	Dichotom	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein
Immunsuppressivaeinnahme zu Baseline	Dichotom	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein

Merkmal	Darstellung im Dossier	Präspezifizierte Subgruppe	Subgruppen-Kategorien im Dossier
CDAI zu Baseline	Dichotom	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • \leq Median • $>$ Median
CDAI zu Baseline	Dichotom	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • \leq 300 • $>$ 300
SF zu Baseline	Dichotom	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • \leq Median • $>$ Median
AP zu Baseline	Dichotom	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • \leq Median • $>$ Median
SES-CD zu Baseline	Dichotom	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • \leq Median • $>$ Median
SES-CD zu Baseline	Dichotom	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • \leq 15 • $>$ 15
Dauer der Erkrankung zu Baseline	Dichotom	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • \leq Median • $>$ Median
Dauer der Erkrankung zu Baseline	Dichotom	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • \leq 5 Jahre • $>$ 5 Jahre
hs-CRP zu Baseline	Dichotom	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • \leq Median • $>$ Median
hs-CRP zu Baseline	Dichotom	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • \leq 5 mg/l • $>$ 5 mg/l
FC zu Baseline	Dichotom	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • \leq Median • $>$ Median
FC zu Baseline	Dichotom	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • \leq 250 mg/kg • $>$ 250 mg/kg
Lokalisierung des MC zu Baseline	Kategorial	Präspezifiziert	<ul style="list-style-type: none"> • Colon • Ileum • Ileocolon
AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; FC: Fäkales Calprotectin; hs-CRP: Hoch sensitives C-reaktives Protein; MC: Morbus Crohn; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; TNF: Tumornekrosefaktor			

Auf die vom G-BA geforderten Analysen von Zentrumseffekten wird aufgrund der großen Anzahl an Zentren mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in den vorliegenden Studien verzichtet. Auch auf die Darstellung der geforderten Analysen von Ländereffekten wird aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen Ländern mit geringen Patientenzahlen verzichtet. Stattdessen wird die präspezifizierte Subgruppenanalyse nach dem Merkmal geografische Region präsentiert, um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren. Zur Untersuchung des

Schweregrads werden die folgenden Merkmale zu Baseline herangezogen: CDAI, SF, AP und SES-CD.

Subgruppenanalysen werden für die Hauptanalyse (Abschnitt 4.2.5.2) der jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte dargestellt und basieren auf den gleichen Modellen wie in der Hauptanalyse, wobei diese nicht auf die Stratifizierungsfaktoren adjustiert werden. Für ergänzend dargestellte Endpunkte und Analysen werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Für die häufigsten UE nach SOC und PT werden nur dann Subgruppenanalysen dargestellt, wenn in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt beobachtet wird. Alle Subgruppenergebnisse finden sich in Anhang 4-G.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹¹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹² oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹³ und Rücker (2012)¹⁴ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

¹¹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹² Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

¹⁵ Schöttker B, Lüthmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennay AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Aus diesem Grund wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SEQUENCE (M20-259)	nein	ja	laufend	<p><u>Part 1:</u> 48 Wochen</p> <p><u>Part 2:</u> 220 Wochen (Risankizumab Patienten aus Part 1)</p> <p>Studiendauer: 09/2020 – laufend</p> <p>Vorgelegter Datenschnitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präspezifizierter 50 %-Datenschnitt zu Woche 24 (Interim Lock 1) <p>Weitere präspezifizierte Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interimsanalyse zwei Monate nach EU-Zulassung (HTA Interim Lock) • 100 %-Datenschnitt zu Woche 24 (Interim Lock 2) • 100 %-Datenschnitt zu Woche 48 (Interim Lock 3) 	<p>Risankizumab 600 mg i.v.^a (Induktion) gefolgt von Risankizumab 360 mg s.c. Q8W^b (Erhaltung)</p> <p>Ustekinumab (gewichtsbasiert, i.v.; Induktion) gefolgt von Ustekinumab 90 mg s.c. Q8W (Erhaltung)</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MOTIVATE (M15-991)	ja	ja	abgeschlossen	Part 1: 12 Wochen, Part 2: 12 Wochen	<u>Induktionstherapie:</u> Risankizumab 1.200 mg i.v. Q4W Risankizumab 600 mg i.v. Q4W Risankizumab 360 mg s.c. Q8W Risankizumab 180 mg s.c. Q8W Placebo
ADVANCE (M16-006)	ja	ja	abgeschlossen	Part 1: 12 Wochen, Part 2: 12 Wochen	<u>Induktionstherapie:</u> Risankizumab 1.200 mg i.v. Q4W Risankizumab 600 mg i.v. Q4W Risankizumab 360 mg s.c. Q8W Risankizumab 180 mg s.c. Q8W Placebo
FORTIFY (M16-000)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	<u>Erhaltungstherapie:</u> Risankizumab 360 mg s.c. Q8W Risankizumab 180 mg s.c. Q8W Placebo
M15-993	ja	ja	abgeschlossen	Part 1: 12 Wochen, Part 2: 14 Wochen Part 3: 26 Wochen	Risankizumab 200 mg i.v. Q4W Risankizumab 600 mg i.v. Q4W Risankizumab 180 mg s.c. Q8W Placebo
<p>a: Die empfohlene Dosis von Risankizumab in der Induktionstherapie beträgt 600 mg intravenös (i.v.) zu Woche 0, 4 und Woche 8.</p> <p>b: Die empfohlene Dosis von Risankizumab in der Erhaltungstherapie beträgt 360 mg subkutan (s.c.) zu Woche 12 und dann alle 8 Wochen.</p> <p>EU: Europäische Union; HTA: Health Technology Assessment; i.v.: Intravenös; Q4W: Alle vier Wochen; Q8W: Alle acht Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: Subkutan</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Aufgelistet sind alle RCT mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers und alle im Zulassungsdossier an die Zulassungsbehörde übermittelten RCT für das zu bewertende Arzneimittel (Stand: 05. Oktober 2022).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MOTIVATE (M15-991)	Kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert)
ADVANCE (M16-006)	Kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert)
FORTIFY (M16-000)	Kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert)
M15-993	Kein Vergleich mit der ZVT (placebokontrolliert)
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

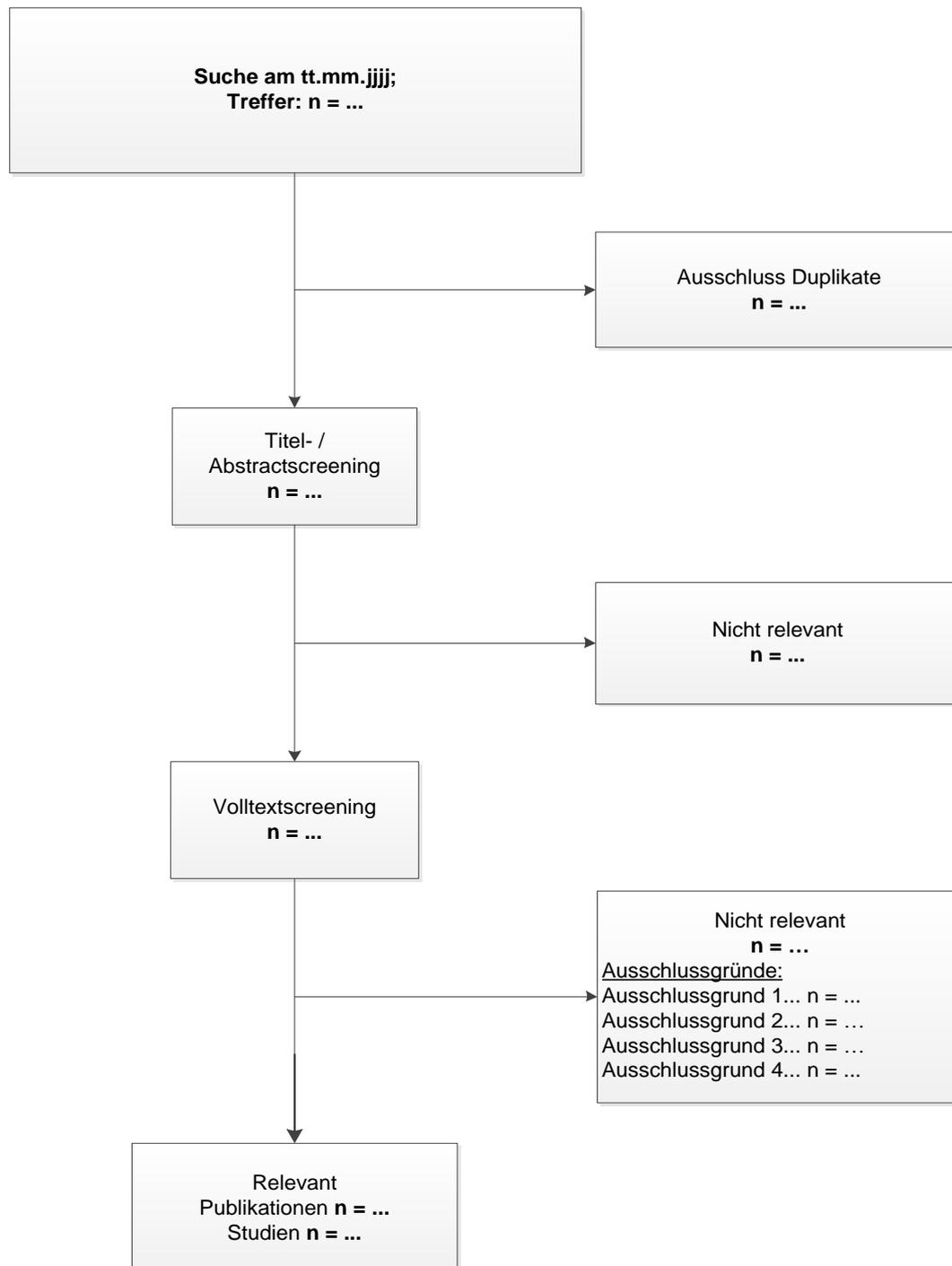


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit Risankizumab fand am 05. Oktober 2022 statt und erzielte insgesamt 184 Treffer. Nach Duplikatausschluss (n = 71) verblieben 113 Publikationen, welche unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet wurden. Im Zuge des Titel- und Abstractscreenings wurden alle

113 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Eine Sichtung der Volltexte war daher nicht notwendig (Abbildung 2).

Es wurden im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

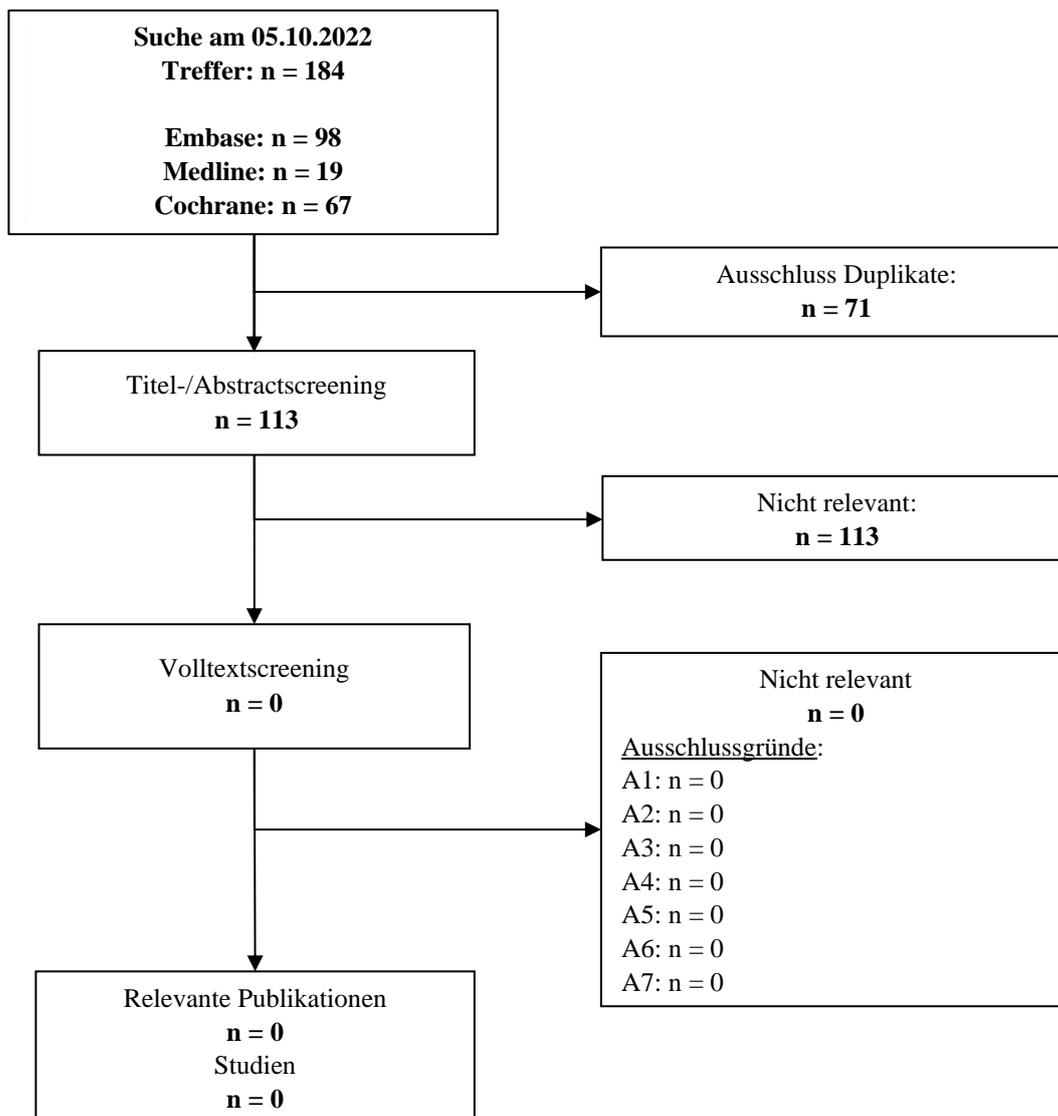


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SEQUENCE (M20-259)	Clinicaltrials.gov (NCT04524611) (114) EudraCT (2020-002674-26) (115) ICTRP (NCT04524611) (116)	ja	nein	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Die Studienregistersuche ergab eine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlaubt: die Studie SEQUENCE (M20-259).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 05. Oktober 2022.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort

hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie SEQUENCE.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 07. Oktober 2022.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
Nicht zutreffend	-	-	-	-	-	-
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
SEQUENCE (M20-259)	nein	ja	nein	ja (117)	ja (114-116)	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für Population A wurde keine direktvergleichende RCT gegenüber der ZVT identifiziert. Die randomisierten, placebokontrollierten Studien ADVANCE und FORTIFY werden als ergänzende Evidenz im Abschnitt 4.4 zusammengefasst.

Für die Zielpopulation B von Risankizumab wurde in den Recherchen die direktvergleichende RCT SEQUENCE gegen die ZVT Ustekinumab identifiziert. Diese Studie wird daher für die Nutzenbewertung von Risankizumab gegenüber der ZVT herangezogen.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SEQUENCE	Randomisierte, parallele, multizentrische, offene (mit einer verblindeten Berechnung bzw. Bewertung hinsichtlich CDAI und SES-CD) aktivkontrollierte Phase-III-Studie	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem MC, die unzureichend auf TNF-Inhibitoren angesprochen haben	Risankizumab-Arm (N = 265) Ustekinumab-Arm (N = 262) Für die Nutzenbewertung relevante Analysepopulation (ITT1H ^a): Risankizumab-Arm (N = 128) Ustekinumab-Arm (N = 137)	Screening: 35 Tage Behandlung: <u>Part 1:</u> Die Behandlung erfolgte über 48 Wochen, gefolgt von einem Follow-up von 140 Tagen für alle Patienten, die nicht in Part 2 übergehen. <u>Part 2:</u> Patienten, die in Part 1 Risankizumab erhalten haben, werden bis zu 220 Wochen mit Risankizumab weiterbehandelt. Studiendauer: 09/2020 – laufend Vorgelegter Datenschnitt: <ul style="list-style-type: none">• Präspezifizierter 50 %-Datenschnitt zu	Multizentrisch international (Argentinien, Australien, Österreich, Belgien, Bulgarien, Canada, Chile, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Ungarn, Israel, Italien, Mexiko, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Slowakei, Südafrika, Südkorea, Spanien, Schweiz, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich, USA 09/2020 – laufend	Primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none">• Klinische Remission (CDAI < 150) zu Woche 24• Endoskopische Remission zu Woche 48 Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte: <ul style="list-style-type: none">• Klinische Remission (CDAI klinische Remission, steroidfreie klinische Remission, PRO-2 Remission)• Klinisches Ansprechen/Symptomatik• Mukosaheilung• Hospitalisierung• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ, SF-36)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<p>Woche 24 (Interim Lock 1, erfolgte am 13. Juli 2022)</p> <p>weitere präspezifizierte Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interimsanalyse zwei Monate nach EU-Zulassung (HTA Interim Lock) • 100 %-Datenschnitt zu Woche 24 (Interim Lock 2) • 100 %-Datenschnitt zu Woche 48 (Interim Lock 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Verträglichkeit (einschließlich Todesfälle)
<p>a: Randomisierte, behandelte Patienten, die zum Analysezeitpunkt (Interim Data Lock 1) mindestens 24 Wochen behandelt wurden: umfasst ca. 50 % aller in die Studie eingeschlossenen Patienten.</p> <p>EU: Europäische Union; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; HTA: Health Technology Assessment; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MC: Morbus Crohn; N: Anzahl Patienten; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF-36: Short Form - 36; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Risankizumab-Arm	Ustekinumab-Arm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
SEQUENCE	<p><u>Induktionstherapie:</u> Risankizumab i.v. 600 mg^a alle 4 Wochen (zu Woche 0, 4 und Woche 8)</p> <p><u>Erhaltungstherapie:</u> Risankizumab s.c. 360 mg (Q8W) zu Woche 12 und dann alle 8 Wochen</p>	<p><u>Induktionstherapie:</u> Ustekinumab i.v. gewichtsbasierend (≤ 55 kg 260 mg; > 55 kg – 85 kg 390 mg; > 85 kg 520 mg) einmalig zu Woche 0</p> <p><u>Erhaltungstherapie:</u> Ustekinumab s.c. 90 mg (Q8W) zu Woche 8 und dann alle 8 Wochen</p>	<p>Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die zu Baseline Aminosalicylate, Immunsuppressiva und/oder MC-bedingte Antibiotika einnahmen, müssen diese Begleitbehandlung während der Studiendauer fortsetzen. Eine Erhöhung der Dosierung während der Studie ist verboten; eine Verringerung der Dosierung ist nur im Falle einer moderaten bis schweren Behandlung aufgrund von Toxizitäten möglich. MC-bedingte Antibiotika können nach Ermessen des Prüfarztes nach Woche 12 abgesetzt werden. • Patienten, die Kortikosteroide zu Baseline einnahmen, müssen diese Behandlung zunächst für zwei Wochen beibehalten und dann beginnen nach vorgeschriebenem Schema die Dosierung zu verringern. In Ausnahmen ist auch eine Erhöhung der Kortikosteroide auf das Baseliniveau möglich. Bei Übersteigen des Baseliniveaus werden die Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit als Non-Responder betrachtet und werden abschließend in der Safety-Population analysiert^b. • Die Verringerung der Kortikosteroide in den ersten beiden Studienwochen ist nur im Falle einer moderaten bis schweren Behandlung aufgrund von Toxizitäten möglich. Jegliche Medikation oder Vakzinierung, die innerhalb von 35 Tagen vor Studienbeginn oder während der Studie eingenommen wurde, wird erfasst. Jede vorherige Behandlung mit einem TNF-Inhibitor wird unabhängig vom Beginn der Behandlung ebenfalls erfasst.
<p>a: In einer früheren Protokollversion war eine Induktionsdosierung von 1200 mg i.v. alle 4 Wochen vorgesehen. Basierend auf den Ergebnissen der Studien M15-991 und M16-006 wurde die Dosierung jedoch frühzeitig im Studienverlauf auf die aktuell zugelassene Dosierung angepasst. Die bis dahin eingeschlossenen Patienten, die mit einer von der Fachinformation abweichenden Dosierung behandelt wurden (N = 7), wurden wie im Protokoll beschrieben aus den Analysen ausgeschlossen (42).</p> <p>b: Dies betrifft für die Auswertung der Wirksamkeit zu Woche 24 im vorliegenden Datenschnitt Interim Lock 1 der Studie SEQUENCE 0 Patienten im Risankizumab-Arm und 9 Patienten im Ustekinumab-Arm. i.v.: Intravenös; MC: Morbus Crohn; Q8W: Alle acht Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: Subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Population B – Studie SEQUENCE

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulation – Demografische Charakteristika zu Baseline in der RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	SEQUENCE	
	Risankizumab N = 128	Ustekinumab N = 137
Geschlecht, n (%)		
männlich	67 (52,3)	62 (45,3)
weiblich	61 (47,7)	75 (54,7)
Alter, Jahre		
MW (SD)	39,57 (13,60)	39,39 (14,50)
Alter, n (%)		
≥ 18 – < 40 Jahre	69 (53,9)	73 (53,3)
≥ 40 – < 65 Jahre	52 (40,6)	53 (38,7)
≥ 65 Jahre	7 (5,5)	11 (8,0)
Gewicht, kg		
MW (SD)	69,28 (16,52)	71,64 (19,30)
Gewicht, n (%)		
< 60 kg	41 (32,0)	47 (34,3)
≥ 60 kg	87 (68,0)	90 (65,7)
BMI, kg/m²		
MW (SD)	23,99 (5,15)	25,19 (5,93)
BMI, n (%)		
Untergewicht: < 18,5 kg/m ²	15 (11,7)	15 (10,9)
Normalgewicht: ≥ 18,5 – < 25 kg/m ²	59 (46,1)	64 (46,7)
Übergewicht: ≥ 25 – < 30 kg/m ²	38 (29,7)	26 (19,0)
Adipös: ≥ 30 kg/m ²	16 (12,5)	32 (23,4)
Körpertemperatur (°C)		
MW (SD)	36,48 (0,34)	36,44 (0,36)

Merkmal	SEQUENCE	
	Risankizumab N = 128	Ustekinumab N = 137
Abstammung, n (%)		
weiß	103 (80,5)	104 (75,9)
schwarz oder afroamerikanisch	4 (3,1)	4 (2,9)
amerikanisch-indianisch/Ureinwohner Alaskas	0 (0)	2 (1,5)
Ureinwohner Hawaiis/weitere pazifische Inselbewohner	0 (0)	0 (0)
asiatisch	21 (16,4)	27 (19,7)
multipel	0 (0)	0 (0)
Ethnie, n (%)		
Hispanoamerikaner/Latino	9 (7,0)	11 (8,0)
Nichthispanoamerikaner/Nichtlatino	119 (93,0)	126 (92,0)
Region, n (%)		
Nordamerika	21 (16,4)	24 (17,5)
Süd-/Mittelamerika	5 (3,9)	8 (5,8)
Osteuropa	21 (16,4)	25 (18,2)
Westeuropa	44 (34,4)	45 (32,8)
Asien	20 (15,6)	26 (19,0)
andere	17 (13,3)	9 (6,6)
Raucherstatus, n (%)		
Raucher	36 (28,1)	25 (18,2)
Ex-Raucher	28 (21,9)	43 (31,4)
Nichtraucher	64 (50,0)	69 (50,4)
unbekannt	0 (0)	0 (0)
Alkoholkonsum, n (%)		
momentan	35 (27,3)	43 (31,4)
früher	5 (3,9)	11 (8,0)
nie	86 (67,2)	82 (59,9)
unbekannt	0 (0)	0 (0)
fehlend	2 (1,6)	1 (0,7)
Analysepopulation: ITT1H Analysis Set		
BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulation – Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline in der RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	SEQUENCE	
	Risankizumab N = 128 ^a	Ustekinumab N = 137 ^a
IBDQ		
n	115	129
IBDQ Gesamtscore, MW (SD)	118,7 (32,41)	114,1 (30,17)
IBDQ Subscores, MW (SD)		
IBDQ Domäne Darmsymptome, MW (SD)	38,0 (8,79)	36,5 (9,42)
IBDQ Domäne systemische Symptome, MW (SD)	16,0 (5,71)	15,2 (5,10)
IBDQ Domäne emotionale Funktion, MW (SD)	46,0 (14,99)	44,2 (13,54)
IBDQ Domäne Sozialfunktion, MW (SD)	18,7 (6,96)	18,2 (6,70)
SF-36		
n	116	126
SF-36 PCS; MW (SD)	39,16 (7,08)	38,41 (6,83)
SF-36 MCS; MW (SD)	38,61 (10,54)	35,93 (9,90)
SF Tagesdurchschnitt		
MW (SD)	5,76 (2,81)	5,56 (2,62)
Median (Min; Max)	5,00 (0,0; 14,4)	5,36 (0,0; 15,1)
AP Tagesdurchschnitt		
MW (SD)	1,89 (0,56)	1,84 (0,59)
Median (Min; Max)	2,00 (0,0; 3,0)	2,00 (0,0; 3,0)
CDAI		
MW (SD)	311,42 (64,91)	303,20 (57,46)
SES-CD		
MW (SD)	13,80 (7,63)	13,58 (7,20)
Dauer des MC, Jahre		
MW (SD)	10,22 (8,10)	10,05 (8,98)
FC, mg/kg		
n	104	110
MW (SD)	1740,02 (3078,97)	2088,85 (3057,44)
hs-CRP, mg/l		
n	123	130
MW (SD)	22,03 (37,13)	17,95 (24,69)
Ableitungsfisteln, n (%)		
ja	9 (7,0)	12 (8,8)
nein	119 (93,0)	124 (90,5)
fehlend	0 (0)	1 (0,7)
Nichtableitungsfisteln, n (%)		
ja	8 (6,3)	18 (13,1)
nein	120 (93,8)	118 (86,1)
fehlend	0 (0)	1 (0,7)

Merkmal	SEQUENCE	
	Risankizumab N = 128 ^a	Ustekinumab N = 137 ^a
Analfissuren, n (%)		
ja	8 (6,3)	11 (8,0)
nein	120 (93,8)	125 (91,2)
fehlend	0 (0)	1 (0,7)
Lokalisierung des MC anhand des SES-CD, n (%)		
Colon	52 (40,6)	60 (43,8)
Ileum	20 (15,6)	24 (17,5)
Ileocolon	56 (43,8)	53 (38,7)
Extraintestinale Manifestation, n (%)		
ja	61 (47,7)	58 (42,3)
nein	67 (52,3)	79 (57,7)
fehlend	0 (0)	0 (0)
Zu Baseline werden zur medizinischen Vorgeschichte folgende Charakteristika dargestellt:		
Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren, n (%)		
≤ 1	99 (77,3)	100 (73,0)
> 1	29 (22,7)	37 (27,0)
fehlend	0 (0)	0 (0)
Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline, n (%)		
ja	30 (23,4)	40 (29,2)
nein	98 (76,6)	97 (70,8)
fehlend	0 (0)	0 (0)
Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline, n (%)		
ja	19 (14,8)	25 (18,2)
nein	109 (85,2)	112 (81,8)
fehlend	0 (0)	0 (0)
Analysepopulation: ITT1H Analysis Set		
a: Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn die fehlenden Werte ≥ 5 % liegen.		
AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; FC: Fäkales Calprotectin; hs-CRP: Hoch sensitives C-reaktives Protein; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; MC: Morbus Crohn; MCS: Mental Health Component Summary Score; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PCS: Physical Health Component Summary Score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form - 36; TNF: Tumornekrosefaktor		

Tabelle 4-18: Behandlungsdauer (Wochen) in der RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Risankizumab	Ustekinumab
	N = 128	N = 137
Behandlungsdauer^a (Wochen) zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts (Interim Lock 1)		
MW (SD)	37,31 (10,49)	34,64 (10,29)
Median	36,00	33,00
Min – Max	7,14 – 53,00	8,00 – 51,43
Analysepopulation: ITT1H Analysis Set		
a: Die genaue Berechnung der Behandlungsdauer ist Anhang 4-G zu entnehmen.		
i.v.: Intravenös; ITT: Intention-to-Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit nicht fehlenden Werten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; s.c.: Subkutan		

Die Behandlungsdauer ist für die in der Nutzenbewertung untersuchte ITT1H-Population zwischen den beiden Studienarmen weitgehend vergleichbar (37,3 Wochen vs. 34,6 Wochen, Tabelle 4-18). Die Beobachtungsdauer auf Endpunktebene zeigt zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls keine Unterschiede (Anhang 4-G). Die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden dabei für den vorliegenden Datenschnitt patientenindividuell bis zur Woche 24 bzw. bis zum Therapieabbruch berücksichtigt (mediane Beobachtungszeit in beiden Armen jeweils ca. 24 Wochen). Die Endpunkte zur Erfassung der Verträglichkeit (einschließlich Hospitalisierungen und Mortalität) wurden wie im Protokoll geplant über Woche 24 hinaus in den vorliegenden Auswertungen berücksichtigt und weisen daher eine entsprechend längere mediane Beobachtungszeit von ca. 37 Wochen in jeweils beiden Studienarmen auf.

Tabelle 4-19: Therapie- und Studienabbrüche in der RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Risankizumab	Ustekinumab
	N = 128	N = 137
	n (%)	n (%)
Patienten mit Abbruch^a der Studie bis zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts (Interim Lock 1)		
Jegliche Gründe	9 (7,0)	29 (21,2)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	4 (3,1)	10 (7,3)
Lost to follow-up	0 (0)	2 (1,5)
Andere	5 (3,9)	17 (12,4)

	Risankizumab	Ustekinumab
	N = 128	N = 137
	n (%)	n (%)
Patienten mit Abbruch^a der Studie bis Woche 24		
Jegliche Gründe	3 (2,3)	12 (8,8)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	2 (1,6)	4 (2,9)
Lost to follow-up	0 (0)	1 (0,7)
Andere	1 (0,8)	7 (5,1)
Patienten mit Abbruch^a der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts (Interim Lock 1)		
Jegliche Gründe	9 (7,0)	34 (24,8)
UE	2 (1,6)	6 (4,4)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	4 (3,1)	6 (4,4)
Lost to follow-up	0 (0)	2 (1,5)
Fehlende Wirksamkeit	2 (1,6)	18 (13,1)
Andere	1 (0,8)	2 (1,5)
Patienten mit Abbruch^a der Studienmedikation bis Woche 24		
Jegliche Gründe	4 (3,1)	20 (14,6)
UE	1 (0,8)	5 (3,6)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	2 (1,6)	3 (2,2)
Lost to follow-up	0 (0)	2 (1,5)
Fehlende Wirksamkeit	1 (0,8)	8 (5,8)
Andere	0 (0)	2 (1,5)
Analysepopulation: ITT1H Analysis Set		
a: Hauptgrund des Abbruchs		
ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit nicht fehlenden Werten;		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit Therapie- bzw. Studienabbruch zeigen sich zwischen den Studienarmen Unterschiede. Im Risankizumab-Arm haben bis zum vorgelegten Datenschnitt (Interim Lock 1) deutlich weniger Patienten die Studie bzw. Therapie abgebrochen (jeweils 7,0 %) als im Ustekinumab-Arm (21,2 % bzw. 24,8 %). Deutlich geringere Abbruchraten mit einer vergleichbaren Tendenz zeigten sich bei der Betrachtung des Abbruchs der Studie bzw. Therapie bis Woche 24 (Risankizumab-Arm 2,3 %; Ustekinumab-Arm 8,8 % bzw. Risankizumab-Arm 3,1 %; Ustekinumab-Arm 14,6 %).

Insbesondere bei Betrachtung der Gründe für den Abbruch der Studienmedikation wird dabei deutlich, dass die unterschiedlichen Abbruchraten der fehlenden Wirksamkeit von Ustekinumab zuzuschreiben ist. Auch die im Vergleich zu Risankizumab hohen Abbruchraten aufgrund von UE im Ustekinumab-Arm untermauern die bessere Wirksamkeit und

Verträglichkeit von Risankizumab. Fehlende Werte aufgrund von Therapie- und Studienabbrüchen werden für die Betrachtung der Morbidität sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität adäquat durch die präspezifizierte NRI-MI ersetzt und die Robustheit der Ergebnisse durch Sensitivitätsanalysen mit MI überprüft. Insgesamt ist daher nicht davon auszugehen, dass es durch den differenziellen Unterschied bei den Abbruchraten zwischen den Behandlungsarmen zu einer Unter- oder Überschätzung der Therapieeffekte von Risankizumab kommt.

Studiendesign

Bei der Studie SEQUENCE handelt es sich um eine randomisierte, parallele, multizentrische, offene (mit einer verblindeten Berechnung bzw. Bewertung hinsichtlich CDAI und SES-CD) aktivkontrollierte Phase-III-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab gegenüber Ustekinumab untersucht. Die Studie wird bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schweren MC, die auf einen TNF-Inhibitor unzureichend angesprochen haben, über 48 Wochen durchgeführt. Die erwachsenen Patienten müssen folgende Haupteinschlusskriterien erfüllen:

- Frauen oder Männer im Alter von ≥ 18 bis ≤ 80 Jahren zu Studienbeginn
- Bestätigte Diagnose mindestens 3 Monate vor Baseline
- CDAI zwischen 220 und 450 zu Baseline
- SES-CD ≥ 6 bei Erkrankung des Ileum-Colon oder Colon; SES-CD ≥ 4 bei einer isolierten Erkrankung des Ileums
- SF-Tagesdurchschnitt ≥ 4 und/oder AP Tagesdurchschnitt ≥ 2 zu Baseline
- Unverträglichkeit bzw. unzureichendes Ansprechen gegenüber einem oder mehreren TNF-Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol)

Die untersuchte Population entspricht somit den Patienten der Population B – Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Insgesamt wurden 527 Patienten in der Studie SEQUENCE in einem Verhältnis 1:1 in die zwei Behandlungsarme randomisiert (Risankizumab: N = 265; Ustekinumab: N = 262). Zum Zeitpunkt des Interim Lock 1 (13. Juli 2022) hatten 265 Patienten Woche 24 erreicht oder die Studie vorzeitig abgebrochen (Risankizumab: N = 128; Ustekinumab: N = 137) und gehen somit in die Analyse ein (ITT1H-Population). Die Zuteilung erfolgte durch ein IRT, wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung erfolgte dabei stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1 , > 1) und der Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein).

Die Studie unterteilt sich in zwei Parts: Part 1 setzt sich aus einer Screeningphase von 35 Tagen, einem Behandlungszeitraum von 48 Wochen und einer Follow-up-Phase von 140 Tagen für Patienten, die nicht in Part 2 weiterbehandelt wurden, zusammen. Patienten, die in dem ersten Part in den Risankizumab-Arm randomisiert wurden, können in Part 2 übergehen und werden

bis zu 220 Wochen mit Risankizumab weiterbehandelt. Part 2 dient der Beurteilung der langfristigen Sicherheit von Risankizumab.

Die gewählte Induktionsdosis für Risankizumab beträgt 600 mg i.v.. Die Patienten erhalten diese alle 4 Wochen (zu Woche 0, 4 und Woche 8). Anschließend erhalten die Patienten zu Woche 12 und dann alle 8 Wochen eine Erhaltungsdosis von 360 mg s.c.. Die Patienten im Ustekinumab-Arm erhalten zunächst gewichtsbasierend i.v. eine Induktionsdosis zu Baseline und anschließend ab Woche 8 alle 8 Wochen eine Erhaltungsdosis von 90 mg s.c..

Gemäß Fachinformation stehen für Ustekinumab zwei Dosierungen für die Erhaltungstherapie zur Verfügung. Die Dosierung ist entweder 90 mg alle 12 Wochen oder bei unzureichendem Ansprechen 90 mg alle 8 Wochen (118). Für den deutschen Versorgungskontext wird die zugelassene Erhaltungsdosis von 90 mg alle 8 Wochen als relevanter Komparator angesehen, da dieses Dosierungsschema in der Praxis am häufigsten eingesetzt wird und damit eine hohe Versorgungsrelevanz aufweist. Eine umfassende globale systematische Literaturrecherche zu Dosierungsschemata in der Erhaltungstherapie zeigt, dass in 92,9 % der Studien (13 von 14 Studien¹⁹), in denen Dosierungsschemata zu Ustekinumab außerhalb von USA und Kanada untersucht wurden, direkt mit der 8-wöchigen Dosierung begonnen wurde, ohne vorherige Behandlung im Abstand von 12 Wochen. Im Median erhalten 100 % (Bereich von 63 % bis 100 %) der Patienten initial eine Erhaltungstherapie von 90 mg alle 8 Wochen (119). Aus aktuellen retrospektiven Studien geht hervor, dass ausschließlich auf Deutschland bezogen ebenfalls der Großteil an Patienten mit dieser Dosierung behandelt wird (120, 121). Dies bestätigt eine aktuelle Befragung aus dem Jahr 2022 zur Versorgungsrealität von Patienten mit MC in Deutschland. Hier wurden in einem zweistufigen Befragungsprozess (1. Abfrage der Behandlungsrealität; 2. Entwicklung von Statements durch eine Expertengruppe basierend auf den Ergebnissen der ersten Abfragerunde) 30 Ärzte aus allen Versorgungsbereichen von einem unabhängigen Institut befragt: Die Mehrheit der befragten Ärzte setzt bei einem Großteil der Patienten Ustekinumab 90 mg aktuell oder bereits initial im Abstand von 8 Wochen ein. Die Zustimmung zu dem Statement, dass eine Verkürzung des Dosierungsintervalls auf 8 Wochen während der Erhaltungstherapie bei der Mehrheit der Patienten durchgeführt wird, lag bei 100 % der befragten Ärzte (2 Enthaltungen) (122). Die in der Studie SEQUENCE verwendete Dosierung von 90 mg alle 8 Wochen entspricht daher dem Versorgungsstandard in Deutschland.

Zudem wird für Patienten, die in der SEQUENCE-Studie 8 Wochen nach der ersten subkutanen Gabe auf Ustekinumab ansprechen und daher für eine Erhaltungstherapie im Abstand von 12 Wochen infrage gekommen wären, davon ausgegangen, dass durch die Gabe von Ustekinumab im Abstand von jeweils 8 Wochen der Nutzen und/oder Schaden von Risankizumab nicht relevant unter- oder überschätzt wird und die Ergebnisse der Studie daher für die Nutzenbewertung relevant sind (82).

¹⁹ Insgesamt wurden 20 Studien außerhalb von USA und Kanada durchgeführt. Bei sechs der 20 Studien wurde jedoch keine initiale Erhaltungsdosis berichtet, weshalb sie in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden.

Hinsichtlich der Wirksamkeit ist davon auszugehen, dass die 8-wöchige Gabe die effektivere Dosierung ist und der Nutzen von Risankizumab in der SEQUENCE-Studie eher unterschätzt wird. Insbesondere bei der Erhaltung der Remission ist die initiale 8-wöchige Dosierung von Ustekinumab der 12-wöchigen Dosierung überlegen (123, 124). Der Erhalt der Remission ist gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie ein wichtiges Ziel der Langzeittherapie bei MC (3). Auch beim endoskopischen Ansprechen ist die initiale 8-wöchige Dosierung von Ustekinumab effektiver als die 12-wöchige Dosierung (125). Ebenso zeigt sich für die in der Indikation besonders relevanten Endpunkte zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben über die validierten und etablierten Instrumente IBDQ und SF-36), dass eine Ustekinumab-Gabe im Abstand von 8 Wochen einer Gabe im Abstand von 12 Wochen mindestens gleichwertig bzw. tendenziell überlegen ist (126). Entsprechend resultiert die 8-wöchige Gabe von Ustekinumab in der Studie in einer konservativen Schätzung der Nutzenendpunkte. Auch die EMA kam im Rahmen der Bewertung der Zulassungsstudien zu dem Ergebnis, dass das 8-wöchige Dosierungsschema eine höhere Effektivität aufweist (23). Die in den Ustekinumab-Zulassungsstudien eingeschlossenen Patienten sind dabei hinsichtlich ihrer Baselinecharakteristika und hinsichtlich der Krankheitsschwere und -ausprägung vergleichbar zu denen der SEQUENCE-Studie.

Für die Nebenwirkungen zeigt sich basierend auf den Zulassungsstudien von Ustekinumab, dass die UE-Gesamtraten für das 8- bzw. 12-wöchige Dosierungsschema weitgehend vergleichbar sind und tendenziell sogar mehr SUE (9,9 % [Q8W] vs. 12,1 % [Q12W]) und Abbrüche wegen UE (3,1 % [Q8W] vs. 7,6 % [Q12W]) unter dem 12-wöchigen Dosierungsschema auftraten (23). Die höheren Abbruchraten unter dem 12-wöchigen Dosierungsschema zeigten sich auch in einer prospektiven Beobachtungsstudie (127). Der Hinweis der EMA auf die erhöhten UE-Raten für das 8-wöchige Dosierungsschema, der dazu geführt hat, neben dem 8-wöchigen Dosierungsschema auch das 12-wöchige Dosierungsschema zuzulassen, basiert ausschließlich auf einer Beurteilung der UE, bei denen ein Kausalzusammenhang vermutet wird („reasonably related“). Diese Auswertung ist jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung nicht relevant, sodass für die Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse lediglich die Gesamtraten betrachtet werden.

Zusammenfassend werden daher die Ergebnisse der SEQUENCE-Studie als für die Nutzenbewertung relevant angesehen, da das 8-wöchige Dosierungsschema in der Erhaltungstherapie dem etablierten Therapiestandard in Deutschland entspricht und zudem davon auszugehen ist, dass durch die Gabe von Ustekinumab im Abstand von jeweils 8 Wochen der Nutzen und/oder Schaden von Risankizumab nicht relevant unter- oder überschätzt wird

Für die Nutzenbewertung vorgelegter Datenschnitt

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der a priori geplanten Interimsanalyse zu Woche 24 (Interim Lock 1) präsentiert, die gemäß SAP geplant war nachdem ca. 50 % der Studienteilnehmer Woche 24 erreicht haben oder die Studie vor Woche 24 vorzeitig abgebrochen hatten. Geplant sind drei weitere Datenschnitte (HTA Interim Lock, Interim Lock 2 und Interim Lock 3; Abschnitt 4.2.5.2).

Das ITT1H Analysis Set umfasst 128 Patienten im Risankizumab-Arm und 137 Patienten im Ustekinumab-Arm.

Charakterisierung der Studienpopulation

Bezüglich der demografischen Charakteristika der Patienten waren die beiden Behandlungsarme der Studie SEQUENCE vergleichbar. Das durchschnittliche Alter in beiden Behandlungsarmen war ähnlich und lag bei 39,6 Jahren im Risankizumab-Arm und 39,4 Jahren im Ustekinumab-Arm. Im Risankizumab-Arm waren 47,7 % der Patienten weiblich, im Ustekinumab-Arm waren es 54,7 %. Das durchschnittliche Gewicht lag bei 69,28 kg im Risankizumab-Arm bzw. 71,64 kg im Ustekinumab-Arm, wobei der durchschnittliche BMI im Risankizumab-Arm bei 23,99 kg/m² und im Ustekinumab-Arm bei 25,19 kg/m² lag. Die durchschnittliche Körpertemperatur lag bei 36,48 °C im Risankizumab-Arm bzw. 36,44 °C im Ustekinumab-Arm. Der größte Anteil der Patienten in dieser Studie war weiß (80,5 % bzw. 75,9 % im Risankizumab- bzw. Ustekinumab-Arm). Es wurden Patienten aus Westeuropa (34,4 % bzw. 32,8 %), Osteuropa (16,4 % bzw. 18,2 %), Nordamerika (16,4 % bzw. 17,5 %), Süd-/ Mittelamerika (3,9 % bzw. 5,8 %), Asien (15,6 % bzw. 19,0 %) sowie aus weiteren Regionen (13,6 % bzw. 6,6 %) eingeschlossen. Der Anteil der Raucher lag im Risankizumab-Arm bei 28,1 % und im Ustekinumab-Arm bei 18,2 %. Der Anteil der Patienten, die Alkohol trinken, lag im Risankizumab-Arm bei 27,3 % und im Ustekinumab-Arm bei 31,4 %.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Merkmale waren die Behandlungsarme konsistent. Die durchschnittliche Krankheitsdauer war mit 10,22 Jahren im Risankizumab-Arm und 10,05 Jahren im Ustekinumab-Arm vergleichbar. In beiden Behandlungsarmen wiesen die Patienten eine hohe Krankheitsaktivität mit schwerer Symptomatik zu Baseline auf, gemessen anhand des CDAI (mittlere Werte von 311,42 bzw. 303,20 im Risankizumab- bzw. Ustekinumab-Arm) und des SES-CD (mittlere Werte von 13,8 bzw. 13,6 im Risankizumab- bzw. Ustekinumab-Arm). Die Laborwerte für Krankheitsaktivität FC (mittlere Werte von 1.740 mg/kg bzw. 2.088 mg/kg) und hs-CRP (mittlere Werte von 22,03 mg/l bzw. 17,95 mg/l) waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die Lokalisation des MC war in beiden Behandlungsarmen ähnlich: Colon (40,6 % bzw. 43,8 %), Ileum (15,6 % bzw. 17,5 %), Ileocolon (43,8 % bzw. 38,7 %) jeweils im Risankizumab- bzw. Ustekinumab-Arm. Auch der Anteil an Patienten mit Komplikationen in Form von Fisteln und Analfissuren war ähnlich in beiden Behandlungsarmen: Anteil an Patienten mit Ableitungsfisteln (7,0 % bzw. 8,8 %), Anteil an Patienten mit Nichtableitungsfisteln (6,3 % bzw. 13,1 %) und Anteil an Patienten mit Analfissuren (6,3 % bzw. 8,0 %) im Risankizumab- bzw. Ustekinumab-Arm. Extraintestinale Manifestation wiesen zudem 47,7 % der Patienten im Risankizumab-Arm und 42,3 % im Ustekinumab-Arm auf. In beiden Studienarmen wiesen die Patienten vergleichbare starke Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf. So zeigten zu Studienbeginn der IBDQ und SF-36 (PCS und MCS) eine hohe Krankheitslast und -schwere in beiden Patientengruppen. Der IBDQ Gesamtscore lag im Risankizumab-Arm bei 118,7 und im Ustekinumab-Arm bei 114,1 und damit im Bereich einer schweren Krankheitslast (128). Der SF-36 PCS lag im Risankizumab-Arm bei 39,16 und im Ustekinumab-Arm bei 38,41, der SF-36 MCS bei 38,61 bzw. 35,93. Auch die Belastungen durch abdominale Schmerzen (AP-Tagesdurchschnitt 1,89 bzw. 1,84) und durch Durchfall (SF-Tagesdurchschnitt 5,76 bzw.

5,56 mal) im Risankizumab- bzw. Ustekinumab-Arm waren ähnlich hoch und untermauern die hohe Krankheitslast der Patienten im Anwendungsgebiet. Der mediane AP-Wert zu Studienbeginn lag in der SEQUENCE-Studie in beiden Studienarmen bei 2 und damit mindestens im mittelschweren Bereich. Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit vorangegangenen Therapien sind beide Behandlungsarme vergleichbar: Der Anteil der Patienten mit höchstens einer vorangegangenen fehlgeschlagenen Therapie mit einem TNF-Inhibitor lag im Risankizumab-Arm bei 77,3 % und im Ustekinumab-Arm bei 73 %. Der Anteil der Patienten mit mehr als einer vorangegangenen fehlgeschlagenen Therapie mit einem TNF-Inhibitor lag im Risankizumab-Arm bei 22,7 % und im Ustekinumab-Arm bei 27 %. Der Anteil der Patienten, die zusätzlich zur Studienmedikation mit Kortikosteroiden behandelt wurden, lag im Risankizumab-Arm bei 23,4 %, im Ustekinumab-Arm lag der Anteil bei 29,2 %. Der Anteil der Patienten, die Immunsuppressiva zu Baseline einnahmen, lag im Risankizumab-Arm bei 14,8 %, im Ustekinumab-Arm bei 18,2 %.

Insgesamt ist von einer guten Vergleichbarkeit der beiden Studienarme auszugehen. Die Patientencharakteristika in beiden Studienarmen spiegeln die hohe Krankheitslast der Patienten in der Studie wider und repräsentieren damit gut das zu bewertende Anwendungsgebiet des mittelschweren bis schweren MC.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SEQUENCE wurde weltweit, u. a. an deutschen Studienzentren, durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu ca. 78 % aus weißen Studienteilnehmern. Aufgrund der Strukturgleichheit, v. a. bezüglich der klinischen Parameter zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation im Anwendungsgebiet, wird davon ausgegangen, dass die in der Studie SEQUENCE beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten und die Studienergebnisse somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Zudem ergaben die durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevanten Effektmodifikationen für die Subgruppe geografische Region (Abschnitt 4.3.1.3.2).

In der Studie SEQUENCE wird Risankizumab (Erhaltungsdosis 360 mg alle 8 Wochen) gegenüber der ZVT Ustekinumab mit einer Erhaltungsdosis von 90 mg alle 8 Wochen verglichen. Gemäß Fachinformation stehen für Ustekinumab zwei Dosierungen für die Erhaltungstherapie zur Verfügung. Die Dosierung ist entweder 90 mg alle 12 Wochen oder bei unzureichendem Ansprechen 90 mg alle 8 Wochen (118). Die Ergebnisse der SEQUENCE-Studie werden als für die Nutzenbewertung relevant angesehen, da das 8-wöchige Dosierungsschema in der Erhaltungstherapie dem etablierten Therapiestandard in Deutschland entspricht und zudem davon auszugehen ist, dass durch die Gabe von Ustekinumab im Abstand von jeweils 8 Wochen der Nutzen und/oder Schaden von Risankizumab nicht relevant unter- oder überschätzt wird. Der Vergleich gegenüber Ustekinumab in der Erhaltungsdosis von 90 mg alle 8 Wochen ist somit für den deutschen Versorgungskontext von Relevanz.

Es konnten keine Hinweise identifiziert werden, die einer Übertragbarkeit widersprechen würden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SEQUENCE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie SEQUENCE handelt es sich um eine randomisierte, parallele, multizentrische, offene aktivkontrollierte Phase-III-Studie (mit einer verblindeten Berechnung bzw. Bewertung hinsichtlich CDAI und SES-CD). Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte durch den Einsatz von interaktivem Response Technologie System (Interactive Response Technology, IRT), wodurch eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet war. Des Weiteren wurde die Randomisierungssequenz mit einem validierten, zugriffsbeschränkten Randomisierungssystem generiert. Die Patienten wurden mit einem Verhältnis von 1:1 den Behandlungsarmen Risankizumab und Ustekinumab zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte anhand der Stratifizierungsfaktoren Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1 , > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein). Patienten und Prüfarzte waren in der Studie nicht verblindet. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen patientenindividuellen Dosierungen, die sich insbesondere in der Induktionsphase deutlich zwischen den beiden Studienarmen unterschieden haben (Tabelle 4-15), nicht möglich. Es fand jedoch für den SES-CD eine verblindete zentrale Bewertung der Wirksamkeit statt, sowie eine verblindete Berechnung des CDAI. Endpunkte werden im Folgenden gemäß den Definitionen im SAP berichtet. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und sind somit nicht ergebnisgesteuert. Daher kann insgesamt von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie SEQUENCE als niedrig bewertet.

Der Einfluss der teilweise fehlenden Verblindung sowie weiterer Aspekte auf eine mögliche Verzerrung wird auf Endpunktebene behandelt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität/ Symptomatik ^a	Lebensqualität ^b	Verträglichkeit
SEQUENCE	ja	ja	ja	ja
<p>a: Umfasst klinische Remission (CDAI klinische Remission, steroidfreie klinische Remission, PRO-2 Remission), Steroidfreiheit, klinisches Ansprechen/Symptomatik (ΔCDAI 100, PRO-2 Ansprechen, SF, AP), Mukosaheilung (endoskopisches Ansprechen, endoskopische Remission, ulcusfreie Endoskopie, tiefe Remission) und Hospitalisierung.</p> <p>b: Umfasst den IBDQ und den SF-36.</p> <p>AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form - 36</p>				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des

relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
SEQUENCE	Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der UE und wird daher in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 dargestellt.
UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUENCE	Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.7.2 dargestellt.					
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Nicht zutreffend, Mortalität wird im Rahmen der UE in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 dargestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da für die Population B nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 dargestellt.

4.3.1.3.1.2 Klinische Remission – RCT

4.3.1.3.1.2.1 CDAI klinische Remission – RCT

Tabelle 4-24: Operationalisierung von CDAI klinische Remission

Studie	Operationalisierung
SEQUENCE	<p>Die klinische Remission ist gemäß der deutschen S3-Leitlinie und der europäischen Leitlinie der ECCO ein zentrales Therapieziel (Abschnitt 4.2.5.2) und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung anhand des validen und weit verbreiteten CDAI beschrieben.</p> <p>Der CDAI basiert auf acht klinischen Variablen, die patientenberichtete Symptome (SF, AP, Allgemeinbefinden), ärztliche Befunde (Komplikationen, abdominelle Resistenzen), Untersuchungen (Hämatokrit, Körpergewicht) sowie Medikamentennutzung (Antidiarrhoika) umfassen. Für jede der acht Variablen werden Punkte vergeben und zur Berechnung des Gesamt-CDAI werden diese mit spezifischen Koeffizienten multipliziert und anschließend summiert. Eine genaue Beschreibung der Berechnung des CDAI kann Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die klinische Remission der Anteil der Patienten mit klinischer Remission (CDAI < 150) zu Woche 24 herangezogen.</p> <p>Die Analyse zum Anteil der Patienten mit klinischer Remission zu Woche 24 basiert auf dem ITT1H Analysis Set. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit den Stratifizierungsvariablen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein). Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Therapieabbruch wurden mittels NRI-MI ersetzt.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>
<p>AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; ECCO: European Crohn's and Colitis Organization; GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CDAI klinische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUENCE	niedrig	nein	nein ^a	ja	ja	hoch

a: Der Anteil der fehlenden Werte lag bei diesem Endpunkt > 10 % (Anhang 4-G).
CDAI: Crohn's Disease Activity Index; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der CDAI klinischen Remission in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im ITT1H Analysis Set. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zu Woche 24 lag bei ca. 18 % im Risankizumab-Arm und bei ca. 25 % im Ustekinumab-Arm. Es fand eine verblindete Berechnung des CDAI statt, jedoch waren aufgrund der vorgegebenen patientenindividuellen Dosierungen weder Patienten noch Prüfärzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit verblindet, sodass für diesen Endpunkt das Verzerrungspotenzial als hoch anzusehen ist. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für den CDAI lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 97 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 24 jeweils mindestens über 74 % und können Tabelle 4-26 entnommen werden. Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von teilweise über 10 % kann eine Verzerrung durch eine nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips per se nicht ausgeschlossen werden. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für fehlende Werte durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt CDAI klinische Remission für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Rücklaufquote für CDAI in RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Risankizumab N = 128	Ustekinumab N = 137
	n (%)	n (%)
Baseline	125 (97,7)	136 (99,3)
Woche 8	110 (85,9)	127 (92,7)
Woche 24	105 (82,0)	102 (74,5)

CDAI: Crohn's Disease Activity Index; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-27: Ergebnisse für CDAI klinische Remission aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
CDAI < 150	75/128 (58,6)	54/137 (39,5)	1,44 [1,12; 1,87] p = 0,0048	2,12 [1,29; 3,48] p = 0,0029	0,19 [0,07; 0,30] p = 0,0021

Analysepopulation: ITT1H Analysis Set
 Imputation: NRI-MI. Patienten mit einer MC-bedingten Initiierung oder erhöhten Einnahme von Kortikosteroiden über das individuelle Baselinenniveau wurden zensiert und als Non-Responder betrachtet. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
 Adjustierung: Vorangegangene fehlgeschlagene TNF-Inhibitoren (≤ 1 , > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein).
 RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.
 CDAI: Crohn's Disease Activity Index; GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor

Unter der Behandlung mit Risankizumab zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf das Erreichen einer CDAI klinischen Remission gegenüber Ustekinumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,44 [1,12; 1,87]; p = 0,0048). Zum herangezogenen Zeitpunkt, 24 Wochen nach Therapiebeginn, erreichten ca. 59 % im Risankizumab-Arm und ca. 40 % im Ustekinumab-Arm einen CDAI von < 150.

Die Sensitivitätsanalyse für das Erreichen der CDAI klinischen Remission, bei der die fehlenden Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigt konsistente Effekte im Vergleich zur

Hauptanalyse. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (Anhang 4-G).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2 Steroidfreie klinische Remission – RCT

Tabelle 4-28: Operationalisierung von steroidfreier klinischer Remission

Studie	Operationalisierung
SEQUENCE	<p>Die steroidfreie klinische Remission ist gemäß der deutschen S3-Leitlinie ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung von MC-Patienten und wird in klinischen Studien regelmäßig als Endpunkt erhoben (Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die steroidfreie klinische Remission folgende Operationalisierungen bzw. Analysen herangezogen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil der Patienten mit klinischer Remission (CDAI < 150) und keiner Kortikosteroideinnahme zu Woche 24 (Steroidfreie klinische Remission [CDAI]) 2. Anteil der Patienten mit klinischer Remission (PRO-2) und keiner Kortikosteroideinnahme zu Woche 24 (Steroidfreie klinische Remission [PRO-2]) <p>Die Analysen zum Anteil der Patienten mit steroidfreier klinischer Remission zu Woche 24 basieren auf dem ITT1H Analysis Set. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit den Stratifizierungsvariablen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein). Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert wurden berechnet. Für die CDAI Komponente wurden fehlende Werte und Werte nach Therapieabbruch mittels NRI-MI ersetzt. Steroidfreiheit für Woche 8 bzw. Woche 24 wird in den Analysefenstern von Tag 2 bis Tag 113 bzw. Tag 113 bis Tag 169 bestimmt.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>
<p>CDAI: Crohn's Disease Activity Index; GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für steroidfreie klinische Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUENCE	niedrig	nein	nein ^a	ja	ja	hoch
a: Der Anteil der fehlenden Werte lag bei diesem Endpunkt > 10 % (Anhang 4-G). ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der steroidfreien klinischen Remission in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im ITT1H Analysis Set. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zu Woche 24 lag hinsichtlich des CDAI bei ca. 18 % im Risankizumab-Arm und bei ca. 25 % im Ustekinumab-Arm. Hinsichtlich des PRO-2 lag der Anteil der fehlenden Werte zu Woche 24 bei ca. 20 % im Risankizumab-Arm und bei ca. 26 % im Ustekinumab-Arm. Bei der Erfassung der Steroidgabe zu Woche 24 handelt es sich um eine objektive Komponente, sodass die Nichtverblindung der Endpunkterheber keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat. Es fand zwar eine verblindete Berechnung der CDAI Komponente statt, jedoch waren aufgrund der vorgegebenen patientenindividuellen Dosierungen weder Patienten noch Prüfarzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit verblindet. Für den Endpunkt steroidfreie klinische Remission wird das Verzerrungspotenzial daher als hoch angesehen. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für den CDAI lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 97 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 24 jeweils mindestens über 74 % und können Tabelle 4-26 entnommen werden. Die Rücklaufquoten für den PRO-2 lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 97 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 24 jeweils mindestens über 73 % und können Tabelle 4-33 entnommen werden.

Durch den Anteil der fehlenden Werte von teilweise über 10 % kann eine Verzerrung durch eine nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips per se nicht ausgeschlossen werden. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt steroidfreie klinische Remission für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für steroidfreie klinische Remission aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Steroidfreie klinische Remission (CDAI)	69/128 (53,9)	45/137 (33,0)	1,60 [1,20; 2,13] p = 0,0015	2,32 [1,41; 3,83] p = 0,0010	0,20 [0,09; 0,32] p = 0,0007
Steroidfreie klinische Remission (PRO-2)	61/128 (47,5)	44/137 (32,2)	1,41 [1,04; 1,91] p = 0,0274	1,86 [1,12; 3,08] p = 0,0158	0,15 [0,04; 0,27] p = 0,0089

Analysepopulation: ITT1H Analysis Set
Steroidfreiheit für Woche 8 bzw. Woche 24 wird in den Analysefenstern von Tag 2 bis Tag 113 bzw. Tag 113 bis Tag 169 bestimmt.
Imputation: NRI-MI. Patienten mit einer MC-bedingten Initiierung oder erhöhten Einnahme von Kortikosteroiden über das individuelle Baselinenniveau wurden zensiert und als Non-Responder betrachtet. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
Adjustierung: Vorangegangene fehlgeschlagene TNF-Inhibitoren (≤ 1 , > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein).
RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.
CDAI: Crohn's Disease Activity Index; GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor

Unter der Behandlung mit Risankizumab zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf das Erreichen einer steroidfreien klinischen Remission (CDAI) gegenüber Ustekinumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,60 [1,20; 2,13]; p = 0,0015). Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn erzielten Patienten deutlich häufiger eine steroidfreie klinische Remission (CDAI) als im Vergleichsarm mit Ustekinumab. Im Risankizumab-Arm wurde die steroidfreie klinische Remission (CDAI) von ca. 54 % und im Ustekinumab-Arm von ca. 33 % der Patienten erreicht.

Für die steroidfreie klinische Remission (PRO-2) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,41 [1,04; 1,91]; p = 0,0274). Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn erzielten Patienten deutlich häufiger eine steroidfreie klinische Remission (PRO-2) als im Vergleichsarm mit Ustekinumab.

Im Risankizumab-Arm wurde die steroidfreie klinische Remission (PRO-2) von ca. 48 % und im Ustekinumab-Arm von ca. 32 % der Patienten erreicht.

Die Sensitivitätsanalysen für das Erreichen der steroidfreien klinischen Remission (CDAI und PRO-2), bei der die fehlenden Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigen ein konsistentes Bild im Vergleich zur Hauptanalyse (Anhang 4-G).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.2.3 PRO-2 Remission – RCT

Tabelle 4-31: Operationalisierung von PRO-2 Remission

Studie	Operationalisierung
SEQUENCE	<p>Die klinische Remission ist gemäß der deutschen S3-Leitlinie und der europäischen Leitlinie der ECCO ein zentrales Therapieziel (Abschnitt 4.2.5.2) und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung neben dem CDAI anhand des PRO-2 beschrieben. Die EMA sowie der STRIDE-Konsensus empfehlen die Erhebung der Symptomatik anhand des PRO-2, der sich aus den Items SF und AP des CDAI zusammensetzt. Eine genaue Beschreibung kann Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die klinische Remission der Anteil der Patienten mit PRO-2 Remission (tagesdurchschnittliche SF $\leq 2,8$, die nicht schlechter ist als die Erhebung zu Baseline und einem tagesdurchschnittlichen AP Wert ≤ 1, der ebenfalls nicht schlechter ist als die Erhebung zu Baseline) zu Woche 24 herangezogen. Zusätzlich werden die Einzelkomponenten (SF und AP) dargestellt.</p> <p>Die Analyse zum Anteil der Patienten mit einer PRO-2 Remission zu Woche 24 basiert auf dem ITT1H Analysis Set. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit den Stratifizierungsvariablen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein). Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Therapieabbruch wurden mittels NRI-MI ersetzt.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>
<p>AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; ECCO: European Crohn's and Colitis Organization; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; STRIDE: Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PRO-2 Remission in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUENCE	niedrig	nein	nein ^a	ja	ja	hoch
a: Der Anteil der fehlenden Werte lag bei diesem Endpunkt > 10 % (Anhang 4-G). ITT: Intention-to-Treat; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der PRO-2 Remission erfolgte zu Woche 24 im ITT1H Analysis Set. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zu Woche 24 lag bei ca. 20 % im Risankizumab-Arm und bei ca. 26 % im Ustekinumab-Arm. Eine Verblindung der Patienten und Prüfarzte war aufgrund der vorgegebenen patientenindividuellen Dosierungen nicht umsetzbar, sodass für diesen Endpunkt das Verzerrungspotenzial als hoch anzusehen ist. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für den PRO-2 lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 97 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 24 jeweils mindestens über 73 % und können Tabelle 4-33 entnommen werden.

Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von teilweise über 10 % kann eine Verzerrung durch eine nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips per se nicht ausgeschlossen werden. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PRO-2 Remission für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Rücklaufquote für PRO-2^a in RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Risankizumab N = 128	Ustekinumab N = 137
	n (%)	n (%)
Baseline	125 (97,7)	136 (99,3)
Woche 8	110 (85,9)	124 (90,5)
Woche 24	102 (79,7)	101 (73,7)

a: Die Rücklaufquoten für die Einzelkomponenten SF und AP sind identisch.
N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; PRO: Patientenberichtete Endpunkte.

Tabelle 4-34: Ergebnis für PRO-2 Remission aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PRO-2 Remission ^a	66/128 (51,4)	50/137 (36,5)	1,35 [1,02; 1,78] p = 0,0361	1,79 [1,09; 2,94] p = 0,0220	0,15 [0,03; 0,26] p = 0,0147
Darstellung der Einzelkomponenten					
Tagesdurchschnittliche SF ≤ 2,8 und nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline	74/128 (57,7)	58/137 (42,4)	1,29 [1,01; 1,65] p = 0,0407	1,79 [1,09; 2,94] p = 0,0215	0,14 [0,03; 0,26] p = 0,0163
Tagesdurchschnittlicher AP Wert ≤ 1 und nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline	86/128 (67,2)	73/137 (53,5)	1,21 [0,99; 1,48] p = 0,0641	1,71 [1,03; 2,83] p = 0,0369	0,12 [0,01; 0,24] p = 0,0378

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<p>Analysepopulation: ITT1H Analysis Set</p> <p>a: Tagesdurchschnittliche SF $\leq 2,8$, die nicht schlechter ist als die Erhebung zu Baseline und einem tagesdurchschnittlichen AP Wert ≤ 1, der ebenfalls nicht schlechter ist als die Erhebung zu Baseline</p> <p>Imputation: NRI-MI. Patienten mit einer MC-bedingten Initiierung oder erhöhten Einnahme von Kortikosteroiden über das individuelle Baselinenniveau wurden zensiert und als Non-Responder betrachtet. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.</p> <p>Adjustierung: Vorangegangene fehlgeschlagene TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein).</p> <p>RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.</p> <p>AP: Abdominale Schmerzen; GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; TNF: Tumornekrosefaktor</p>					

In der Studie SEQUENCE zeigte sich unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf die PRO-2 Remission gegenüber Ustekinumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,35 [1,02; 1,78]; p = 0,0361). Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 51 % im Risankizumab-Arm und ca. 37 % im Ustekinumab-Arm eine PRO-2 Remission. Beide Einzelkomponenten (SF und AP) bestätigen den statistisch signifikanten Vorteil der PRO-2 Remission.

Die Sensitivitätsanalyse für das Erreichen der PRO-2 Remission, bei der die fehlenden Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigt konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (Anhang 4-G).

In Abbildung 3 wird der Vorteil von einer Behandlung mit Risankizumab gegenüber einer Behandlung mit Ustekinumab hinsichtlich der PRO-2 Remission im zeitlichen Verlauf deutlich.

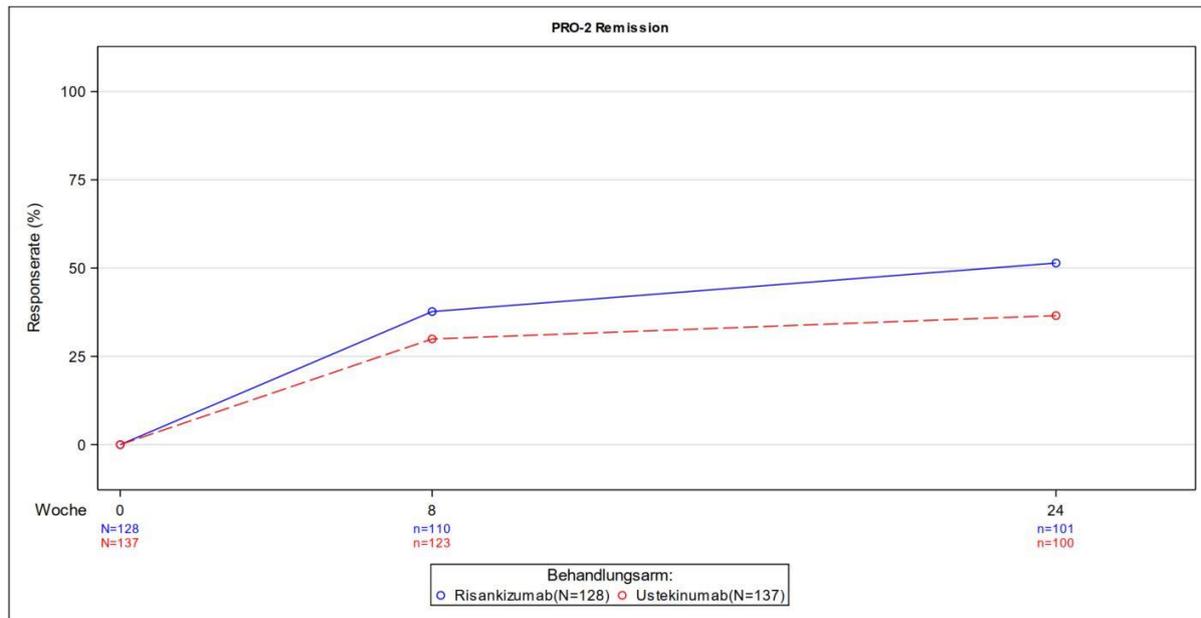


Abbildung 3: Anteil der Patienten mit PRO-2 Remission unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.3 Steroidfreiheit – RCT

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Steroidfreiheit

Studie	Operationalisierung
SEQUENCE	<p>Ein wichtiges langfristiges Therapieziel ist gemäß S3-Leitlinie eine Remission herbeizuführen und Kortikosteroide vollständig abzusetzen, da sich Kortikosteroide für die Langzeitanwendung aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils nicht eignen. Eine genaue Beschreibung kann Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die Steroidfreiheit der Anteil der Patienten mit keiner Kortikosteroideinnahme (Steroide = 0) zu Woche 24 herangezogen.</p> <p>Die Analyse zur Steroidfreiheit basiert auf dem ITT1H Analysis Set. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit den Stratifizierungsvariablen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein). Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzlich Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>
<p>GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Steroidfreiheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUENCE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Steroidfreiheit in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im ITT1H Analysis Set. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Eine Verblindung der Patienten und Prüfer war aufgrund der vorgegebenen

patientenindividuellen Dosierungen nicht umsetzbar. Die Nichtverblindung der Endpunkterheber hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Steroidfreiheit ein objektiv zu beobachtender Parameter ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Steroidfreiheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Steroidfreiheit aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Steroide = 0 (Steroidfreiheit)	120/128 (93,8)	108/137 (78,8)	1,14 [1,04; 1,25] p = 0,0072	3,98 [1,71; 9,30] p = 0,0014	0,12 [0,04; 0,20] p = 0,0035

Analysepopulation: ITT1H Analysis Set
 Imputation: NRI-MI. Patienten mit einer MC-bedingten Initiierung oder erhöhten Einnahme von Kortikosteroiden über das individuelle Baselinenniveau wurden zensiert und als Non-Responder betrachtet. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
 Adjustierung: Vorangegangene fehlgeschlagene TNF-Inhibitoren (≤ 1 , > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein).
 RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.
 N.B.: Nicht berechenbar aufgrund von Nicht-Konvergenz des Modells.
 GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor

Es zeigte sich unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf die Steroidfreiheit (Steroide = 0). Der Anteil der Patienten mit einer Steroidfreiheit war im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Ustekinumab-Arm (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,14 [1,04; 1,25]; p = 0,0072). Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 94 % im Risankizumab-Arm und ca. 79 % im Ustekinumab-Arm eine Steroidfreiheit.

Die Sensitivitätsanalyse für die Steroidfreiheit, bei der die fehlenden Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigt konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (Anhang 4-G).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.4 Klinisches Ansprechen/Symptomatik – RCT**4.3.1.3.1.4.1 ΔCDAI 100 – RCT**

Tabelle 4-38: Operationalisierung von ΔCDAI 100

Studie	Operationalisierung
SEQUENCE	<p>Das klinische bzw. symptomatische Ansprechen ist gemäß STRIDE-Konsensus ein kurzfristiges Therapieziel (Abschnitt 4.2.5.2) und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung anhand des validen und weit verbreiteten CDAI beschrieben.</p> <p>Der CDAI basiert auf acht klinischen Variablen, die patientenberichtete Symptome (SF, AP, Allgemeinbefinden), ärztliche Befunde (Komplikationen, abdominelle Resistenzen), Untersuchungen (Hämatokrit, Körpergewicht) sowie Medikamentennutzung (Antidiarrhoika) umfassen. Für jede der acht Variablen werden Punkte vergeben und zur Berechnung des Gesamt-CDAI werden diese mit spezifischen Koeffizienten multipliziert und anschließend summiert. Eine genaue Beschreibung der Berechnung des CDAI kann Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für das klinische Ansprechen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte (ΔCDAI 100) zu Woche 24 herangezogen.</p> <p>Ergänzende Analyse: Veränderung des CDAI gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 24</p> <p>Die Analyse zum Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen (Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkten) zu Woche 24 basiert auf dem ITT1H Analysis Set. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit den Stratifizierungsvariablen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren ($\leq 1, > 1$) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein). Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Therapieabbruch wurden mittels NRI-MI ersetzt.</p> <p>Die ergänzende statistische Analyse für die Veränderung des CDAI gegenüber Baseline erfolgte mittels MMRM mit den Stratifizierungsvariablen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren ($\leq 1, > 1$) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein) auf Basis des ITT1H Analysis Set. Die MWD sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Bei statistisch signifikanter MWD wurde das Hedges' g mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert berechnet.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzlich Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>
<p>AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; STRIDE: Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Δ CDAI 100 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUENCE	niedrig	nein	nein ^a	ja	ja	hoch

a: Der Anteil der fehlenden Werte lag bei diesem Endpunkt > 10 % (Anhang 4-G).
 CDAI: Crohn's Disease Activity Index; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt (zur Begründung Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 [CDAI klinische Remission] sowie Tabelle 4-26).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Δ CDAI 100 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnis für Δ CDAI 100 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Verbesserung des CDAI um \geq 100 Punkte	90/128 (70,3)	68/137 (49,9)	1,35 [1,10; 1,66] p = 0,0035	2,31 [1,38; 3,86] p = 0,0014	0,19 [0,08; 0,31] p = 0,0012

Analysepopulation: ITT1H Analysis Set
 Imputation: NRI-MI. Patienten mit einer MC-bedingten Initiierung oder erhöhten Einnahme von Kortikosteroiden über das individuelle Baselineniveau wurden zensiert und als Non-Responder betrachtet. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
 Adjustierung: Vorangegangene fehlgeschlagene TNF-Inhibitoren (≤ 1 , > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein).
 RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.
 CDAI: Crohn's Disease Activity Index; GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor

In der Studie SEQUENCE zeigte sich unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf das klinische Ansprechen gemäß Veränderungen des CDAI. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des CDAI ($\text{CDAI} \geq 100$) war im Risankizumab-Arm statistisch signifikant höher als im Ustekinumab-Arm (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,35 [1,10; 1,66]; $p = 0,0035$). Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 70 % im Risankizumab-Arm und ca. 50 % im Ustekinumab-Arm eine CDAI Verbesserung um ≥ 100 Punkte.

Die Sensitivitätsanalyse für das Erreichen des klinischen Ansprechens ($\text{CDAI} \geq 100$), bei der die fehlenden Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigt konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (Anhang 4-G).

Tabelle 4-41: Ergebnis für CDAI (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende stetige Analyse)

Endpunkt	Risankizumab			Ustekinumab			Risankizumab vs. Ustekinumab
	Baseline MW (SD) n = 125	Woche 24 MW (SD) n = 105	Δ LS MW (SE) n = 104	Baseline MW (SD) n = 136	Woche 24 MW (SD) n = 102	Δ LS MW (SE) n = 101	MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des CDAI gegenüber Baseline	311,42 (64,91)	109,71 (65,12)	-189,34 (8,97)	303,20 (57,46)	153,40 (96,11)	-146,14 (8,73)	-43,21 [-65,06; -21,36] p = 0,0001 Hedges' g: -0,48 [-0,76; -0,202] p = 0,0007
Analysepopulation: ITT1H Analysis Set Adjustierung: Vorangegangene fehlgeschlagene TNF-Inhibitoren (≤ 1 , > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein). Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert und dem Hauptstratifizierungsfaktor als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen und Hedges' g kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar. CDAI: Crohn's Disease Activity Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TNF: Tumornekrosefaktor							

Auch bei der Betrachtung der mittleren Veränderung zu Baseline zeigte sich eine größere Verbesserung des CDAI unter der Behandlung mit Risankizumab gegenüber Ustekinumab ($-189,34 \Delta$ LS MW im Risankizumab-Arm, $-146,14 \Delta$ LS MW im Ustekinumab-Arm). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Risankizumab

gegenüber Ustekinumab (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -43,21 [-65,06; -21,36]; p = 0,0001; Hedges' g: -0,48 [-0,76; -0,202]; p = 0,0007).

Die ergänzend dargestellte stetige Analyse zeigt konsistente Effekte im Vergleich zu den Hauptanalysen des CDAI und bestätigt diese damit.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.4.2 PRO-2 Ansprechen – RCT

Tabelle 4-42: Operationalisierung von PRO-2 Ansprechen

Studie	Operationalisierung
SEQUENCE	<p>Das klinische bzw. symptomatische Ansprechen ist gemäß STRIDE-Konsensus ein kurzfristiges Therapieziel (Abschnitt 4.2.5.2) und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung neben dem CDAI anhand des PRO-2 beschrieben. Die EMA sowie der STRIDE-Konsensus empfehlen die Erhebung der Symptomatik anhand des PRO-2, der sich aus den Items SF und AP des CDAI zusammensetzt und damit die Hauptsymptome des MC bei den Patienten direkt abfragt. Eine genaue Beschreibung kann Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für das klinische Ansprechen folgende Operationalisierungen bzw. Analysen herangezogen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil der Patienten mit Verringerung des Tagesdurchschnitts der SF $\geq 30\%$ und/oder Verringerung des Tagesdurchschnitts des AP Werts $\geq 30\%$ und beide nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline zu Woche 24 (Klinisches Ansprechen PRO-2) 2. Anteil der Patienten mit Verringerung des Tagesdurchschnitts der SF $\geq 60\%$ und/oder Verringerung des Tagesdurchschnitts des AP Werts $\geq 35\%$ und beide nicht schlechter als die Erhebung zu Baseline, und/oder klinische Remission (PRO-2) zu Woche 24 (Erweitertes klinisches Ansprechen PRO-2) 3. Anteil der Patienten mit Verringerung der PRO-2 Symptomatik um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24 (Klinisches Ansprechen PRO-2 [Verringerung $\geq 15\%$]) <p>Ergänzende Analyse: Veränderung des PRO-2 gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 24</p> <p>Der Anteil der Patienten mit PRO-2 Ansprechen zu Woche 24 basiert auf dem ITT1H Analysis Set. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit den Stratifizierungsvariablen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren ($\leq 1, > 1$) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein). Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Therapieabbruch wurden mittels NRI-MI ersetzt.</p> <p>Die ergänzende statistische Analyse für die Veränderung gegenüber Baseline erfolgte mittels MMRM mit den Stratifizierungsvariablen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren ($\leq 1, > 1$) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein) auf Basis des ITT1H Analysis Set. Die MWD sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Bei statistisch signifikanter MWD wurde das Hedges' g mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert berechnet.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzlich Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>
	<p>AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; GLM: Generalisiertes lineares Modell; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; STRIDE: Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease; TNF: Tumornekrosefaktor</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PRO-2 Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUENCE	niedrig	nein	nein ^a	ja	ja	hoch
a: Der Anteil der fehlenden Werte lag bei diesem Endpunkt > 10 % (Anhang 4-G). ITT: Intention-to-Treat; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt (zur Begründung Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 [PRO-2 Remission] sowie Tabelle 4-33).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PRO-2 Ansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für PRO-2 Ansprechen aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Klinisches Ansprechen PRO-2	89/128 (69,5)	79/137 (57,8)	1,15 [0,96; 1,38] p = 0,1324	1,60 [0,96; 2,68] p = 0,0719	0,10 [-0,01; 0,22] p = 0,0843
Erweitertes klinisches Ansprechen PRO-2	87/128 (67,9)	74/137 (54,1)	1,20 [0,99; 1,45] p = 0,0660	1,72 [1,03; 2,86] p = 0,0378	0,12 [0,01; 0,24] p = 0,0382
Klinisches Ansprechen PRO-2 (Verringerung ≥ 15 %)	87/128 (67,9)	68/137 (49,7)	1,33 [1,08; 1,63] p = 0,0079	2,09 [1,26; 3,46] p = 0,0043	0,17 [0,06; 0,29] p = 0,0039

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<p>Analysepopulation: ITT1H Analysis Set</p> <p>Imputation: NRI-MI. Patienten mit einer MC-bedingten Initiierung oder erhöhten Einnahme von Kortikosteroiden über das individuelle Baselinenniveau wurden zensiert und als Non-Responder betrachtet. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.</p> <p>Adjustierung: Vorangegangene fehlgeschlagene TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein).</p> <p>RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.</p> <p>GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor</p>					

In der Studie SEQUENCE zeigte sich unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf das klinische Ansprechen PRO-2 (Verringerung ≥ 15 %) gegenüber Ustekinumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,33 [1,08; 1,63]; $p = 0,0079$). Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 68 % im Risankizumab-Arm und ca. 50 % im Ustekinumab-Arm diese spürbare Verbesserung der Symptomatik. In den beiden anderen Operationalisierungen zeigten sich numerische Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Die Sensitivitätsanalysen für das Erreichen des klinischen Ansprechens PRO-2, bei der die fehlenden Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigen sogar in allen Operationalisierungen einen statistisch signifikanten Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (Anhang 4-G).

In Abbildung 4, Abbildung 5 und Abbildung 6 werden diese Vorteile von einer Behandlung mit Risankizumab gegenüber einer Behandlung mit Ustekinumab hinsichtlich des PRO-2 Ansprechens im zeitlichen Verlauf deutlich.

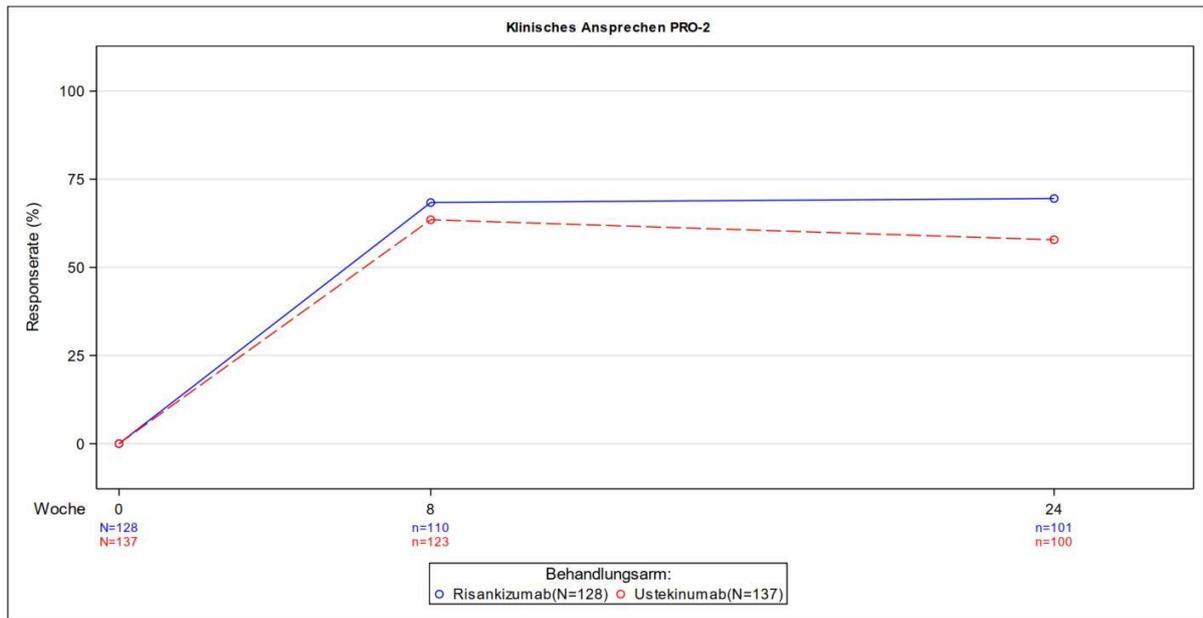


Abbildung 4: Anteil der Patienten mit Verbesserung des klinischen Ansprechens PRO-2 unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

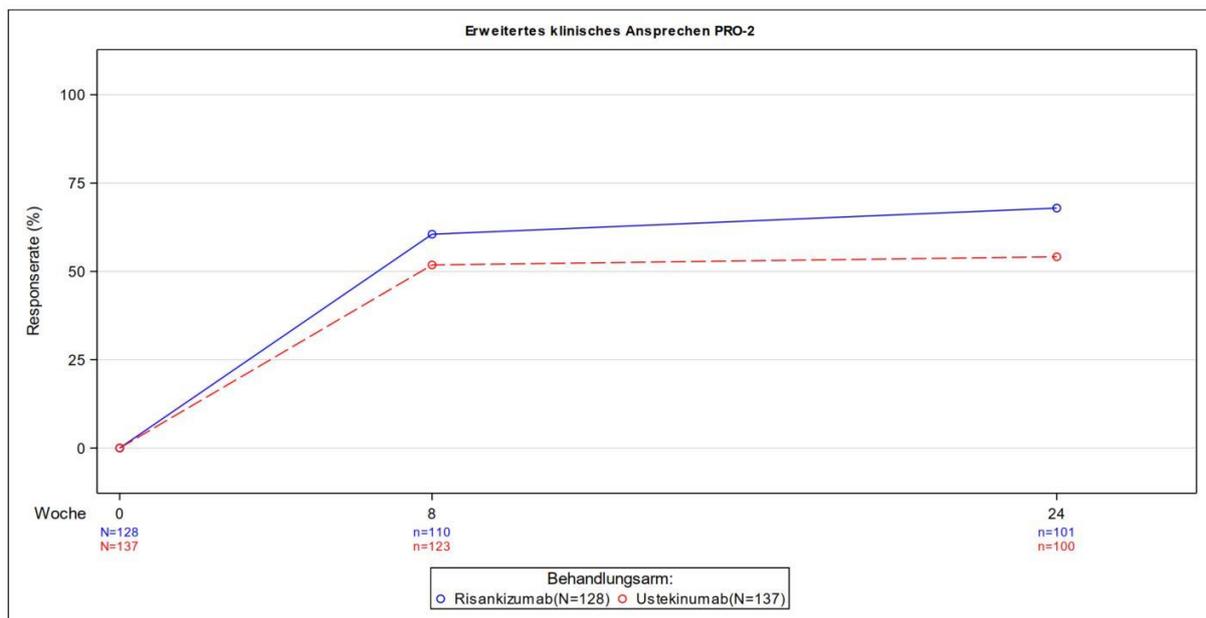


Abbildung 5: Anteil der Patienten mit Verbesserung des erweiterten klinischen Ansprechens PRO-2 unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

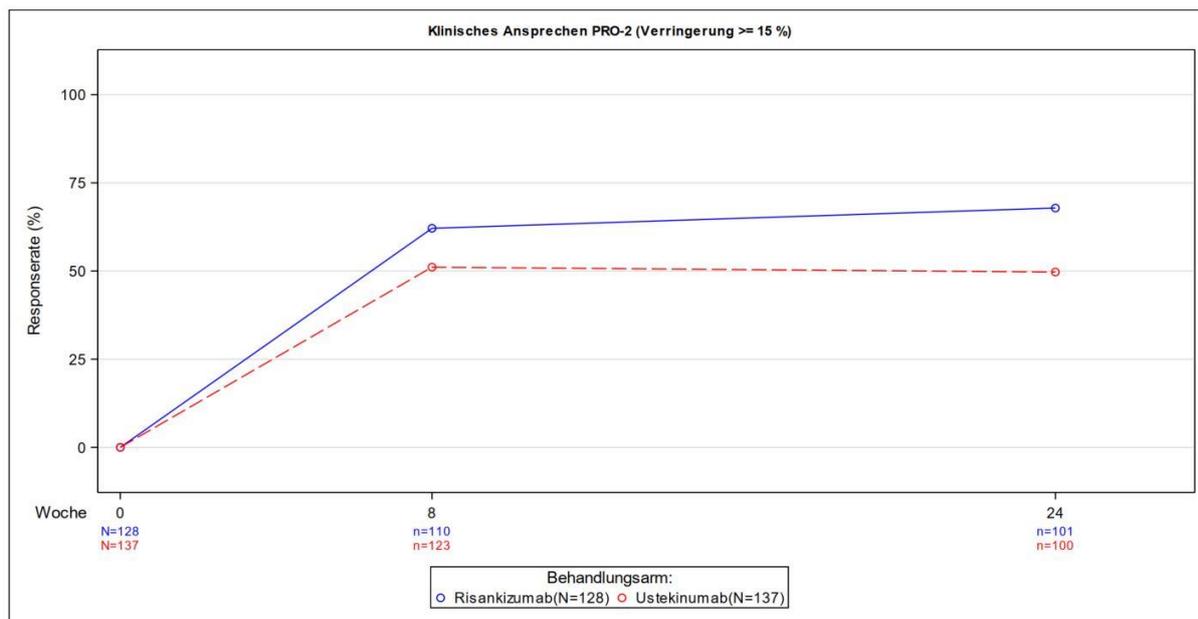


Abbildung 6: Anteil der Patienten mit Verbesserung des PRO-2 Ansprechens (Verringerung um $\geq 15\%$) Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-45: Ergebnis für PRO-2 (Veränderung gegenüber Baseline) aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende stetige Analyse)

Endpunkt	Risankizumab			Ustekinumab			Risankizumab vs. Ustekinumab
	Baseline MW (SD) n = 125	Woche 24 MW (SD) n = 102	Δ LS MW (SE) n = 101	Baseline MW (SD) n = 136	Woche 24 MW (SD) n = 101	Δ LS MW (SE) n = 100	MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des PRO-2 gegenüber Baseline	20,97 (6,27)	6,05 (5,26)	-14,19 (0,76)	20,30 (5,69)	9,80 (8,40)	-10,19 (0,73)	-4,00 [-5,84; -2,15] p < 0,0001 Hedges' g: -0,53 [-0,81; -0,25] p = 0,0002

Endpunkt	Risankizumab			Ustekinumab			Risankizumab vs. Ustekinumab
	Baseline MW (SD) n = 125	Woche 24 MW (SD) n = 102	Δ LS MW (SE) n = 101	Baseline MW (SD) n = 136	Woche 24 MW (SD) n = 101	Δ LS MW (SE) n = 100	MWD [95%-KI] p-Wert
Analysepopulation: ITT1H Analysis Set Adjustierung: Vorangegangene fehlgeschlagene TNF-Inhibitoren (≤ 1 , > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein). Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert und dem Hauptstratifizierungsfaktor als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen und Hedges' g kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar. ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TNF: Tumornekrosefaktor							

Weiterhin konnte unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im Hinblick auf die Veränderung des PRO-2 gegenüber Baseline gezeigt werden (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -4,00 [-5,84; -2,15]; $p < 0,0001$; Hedges' g: -0,53 [-0,81; -0,25]; $p = 0,0002$).

Die ergänzenden stetigen Analysen für den Endpunkt PRO-2 zeigen konsistente Effekte im Vergleich zu den Hauptanalysen und bestätigen diese damit.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.4.3 Stuhlfrequenz (SF) – RCT

Tabelle 4-46: Operationalisierung von SF

Studie	Operationalisierung
SEQUENCE	<p>Stuhl drang ist ein patientenrelevantes Begleitsymptom von MC und SF ist neben den AP eines der Items des PRO-2. Eine genaue Beschreibung kann Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die tagesdurchschnittliche SF der Anteil der Patienten mit Verringerung der tagesdurchschnittlichen SF um ≥ 15 % der Skalenspannweite zu Woche 24 herangezogen.</p> <p>Da die Spannweite der SF nicht festgelegt ist, wird sie im vorliegenden Dossier aus den beobachteten Minimal- und Maximalwerten der Studie berechnet.</p> <p>Die SF zu Woche 24 basiert auf dem ITT1H Analysis Set. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit den Stratifizierungsvariablen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein). Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Therapieabbruch wurden mittels NRI-MI ersetzt.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>
<p>AP: Abdominale Schmerzen; GLM: Generalisiertes lineares Modell; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF^a in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUENCE	niedrig	nein	nein ^b	ja	ja	hoch
<p>a: SF ist eine Teilkomponente des PRO-2, sodass die Bewertung des Verzerrungspotenzials analog zu diesem Endpunkt erfolgt.</p> <p>b: Der Anteil der fehlenden Werte lag bei diesem Endpunkt > 10 % (Anhang 4-G).</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF: Stuhlfrequenz</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt (zur Begründung Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 [PRO-2 Remission] sowie Tabelle 4-33).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für SF aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SF (Verringerung ≥ 15 %)	72/128 (56,1)	47/137 (34,4)	1,62 [1,22; 2,14] p = 0,0008	2,44 [1,48; 4,02] p = 0,0005	0,22 [0,10; 0,33] p = 0,0003
<p>Analysepopulation: ITT1H Analysis Set</p> <p>Imputation: NRI-MI. Patienten mit einer MC-bedingten Initiierung oder erhöhten Einnahme von Kortikosteroiden über das individuelle Baselinenniveau wurden zensiert und als Non-Responder betrachtet. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.</p> <p>Adjustierung: Vorangegangene fehlgeschlagene TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein).</p> <p>RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.</p> <p>GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; TNF: Tumornekrosefaktor</p>					

In der Studie SEQUENCE zeigte sich unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf die Verringerung der tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz gegenüber Ustekinumab. Unter der Behandlung mit Risankizumab zeigte ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten eine Verringerung der SF um ≥ 15 % der Skalenspannweite als im Ustekinumab-Arm (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,62 [1,22; 2,14]; p = 0,0008). Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 56 % im Risankizumab-Arm und nur ca. 34 % im Ustekinumab-Arm eine Verringerung der tagesdurchschnittlichen SF um ≥ 15 % der Skalenspannweite.

Die Sensitivitätsanalysen zur SF, bei der die fehlenden Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigen konsistente Effekte im Vergleich zu den Hauptanalysen. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (Anhang 4-G).

In Abbildung 7 wird dieser statistische Vorteil einer Behandlung mit Risankizumab gegenüber einer Behandlung mit Ustekinumab hinsichtlich der SF im zeitlichen Verlauf deutlich.

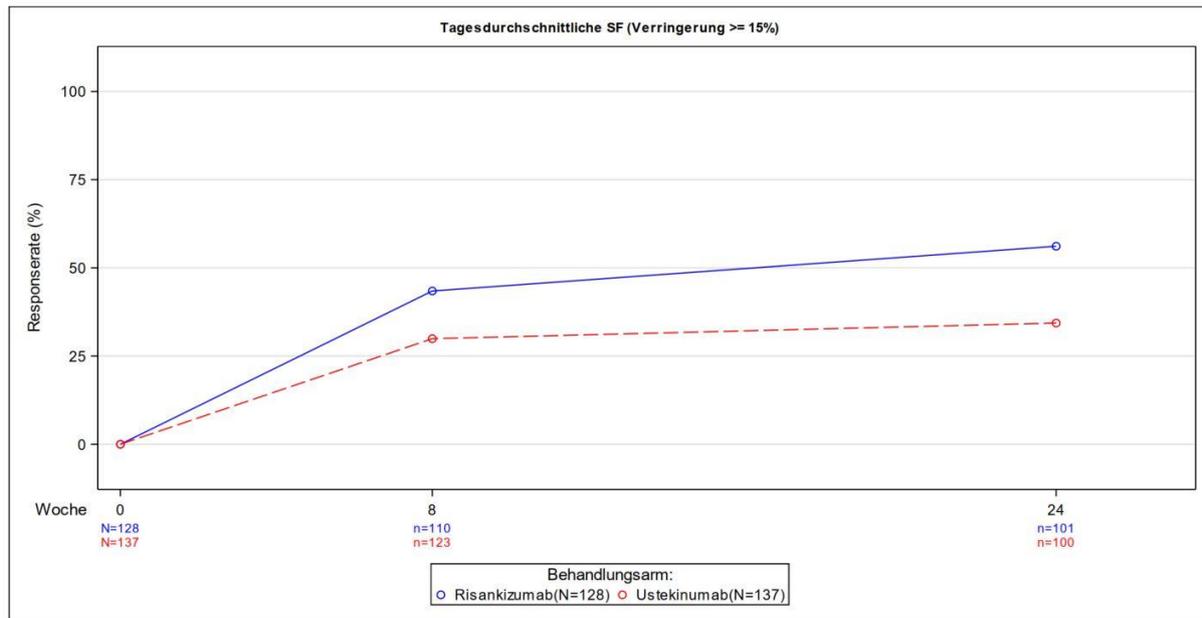


Abbildung 7: Anteil der Patienten mit Verbesserung der SF (Verringerung um $\geq 15\%$) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF: Stuhlfrequenz

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.4.4 Abdominale Schmerzen (AP) – RCT

Tabelle 4-49: Operationalisierung von AP

Studie	Operationalisierung
SEQUENCE	<p>Abdominale Schmerzen (AP) sind ein patientenrelevantes Begleitsymptom von MC und neben SF eines der Items des PRO-2. Eine genaue Beschreibung kann Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die tagesdurchschnittlichen AP folgende Analysen herangezogen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil der Patienten mit einem tagesdurchschnittlichen AP Wert = 0 (Schmerzfreiheit) zu Woche 24 2. Anteil der Patienten mit Verringerung des tagesdurchschnittlichen AP Werts um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24 <p>Die AP zu Woche 24 basieren auf dem ITT1H Analysis Set. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit den Stratifizierungsvariablen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein). Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Therapieabbruch wurden mittels NRI-MI ersetzt.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>
<p>AP: Abdominale Schmerzen; GLM: Generalisiertes lineares Modell; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für AP^a in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUENCE	niedrig	nein	nein ^b	ja	ja	hoch
<p>a: AP ist eine Teilkomponente des PRO-2, sodass die Bewertung des Verzerrungspotenzials analog zu diesem Endpunkt erfolgt.</p> <p>b: Der Anteil der fehlenden Werte lag bei diesem Endpunkt > 10 % (Anhang 4-G).</p> <p>AP: Abdominale Schmerzen; ITT: Intention-to-Treat; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt (zur Begründung Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 [PRO-2 Remission] sowie Tabelle 4-33).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt AP für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für AP aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Tagesdurchschnittlicher AP Wert = 0 (Schmerzfreiheit)	35/128 (27,3)	20/137 (14,6)	1,87 [1,14; 3,06] p = 0,0130	2,19 [1,18; 4,06] p = 0,0125	0,13 [0,03; 0,23] p = 0,0123
AP (Verringerung ≥ 15 %)	84/128 (65,5)	71/137 (52,0)	1,20 [0,98; 1,48] p = 0,0795	1,68 [1,02; 2,78] p = 0,0422	0,12 [0,00; 0,24] p = 0,0437

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<p>Analysepopulation: ITT1H Analysis Set</p> <p>Imputation: NRI-MI. Patienten mit einer MC-bedingten Initiierung oder erhöhten Einnahme von Kortikosteroiden über das individuelle Baselinelevel wurden zensiert und als Non-Responder betrachtet. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.</p> <p>Adjustierung: Vorangegangene fehlgeschlagene TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein).</p> <p>RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.</p> <p>AP: Abdominale Schmerzen; GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor</p>					

In der Studie SEQUENCE zeigte sich unter der Behandlung mit Risankizumab ein Vorteil im Hinblick auf die tagesdurchschnittlichen AP gegenüber Ustekinumab. Unter der Behandlung mit Risankizumab zeigte ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten einen tagesdurchschnittlichen AP Wert = 0 (Schmerzfreiheit) als im Ustekinumab-Arm (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,87 [1,14; 3,06]; p = 0,0130). Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 27 % im Risankizumab-Arm und ca. 15 % im Ustekinumab-Arm einen tagesdurchschnittlichen AP = 0, sodass ein signifikant höherer Anteil an Patienten zu Woche 24 das wichtige Therapieziel einer Schmerzfreiheit erreicht hat. Hinsichtlich der Verringerung der tagesdurchschnittlichen AP um ≥ 15 % der Skalenspannweite zeigte sich ein numerischer Vorteil von Risankizumab.

Die Sensitivitätsanalysen für AP, bei der die fehlenden Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigen in beiden Operationalisierungen einen statistisch signifikanten Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (Anhang 4-G).

In Abbildung 8 und Abbildung 9 wird dieser Vorteil von einer Behandlung mit Risankizumab gegenüber einer Behandlung mit Ustekinumab hinsichtlich der AP im zeitlichen Verlauf deutlich.

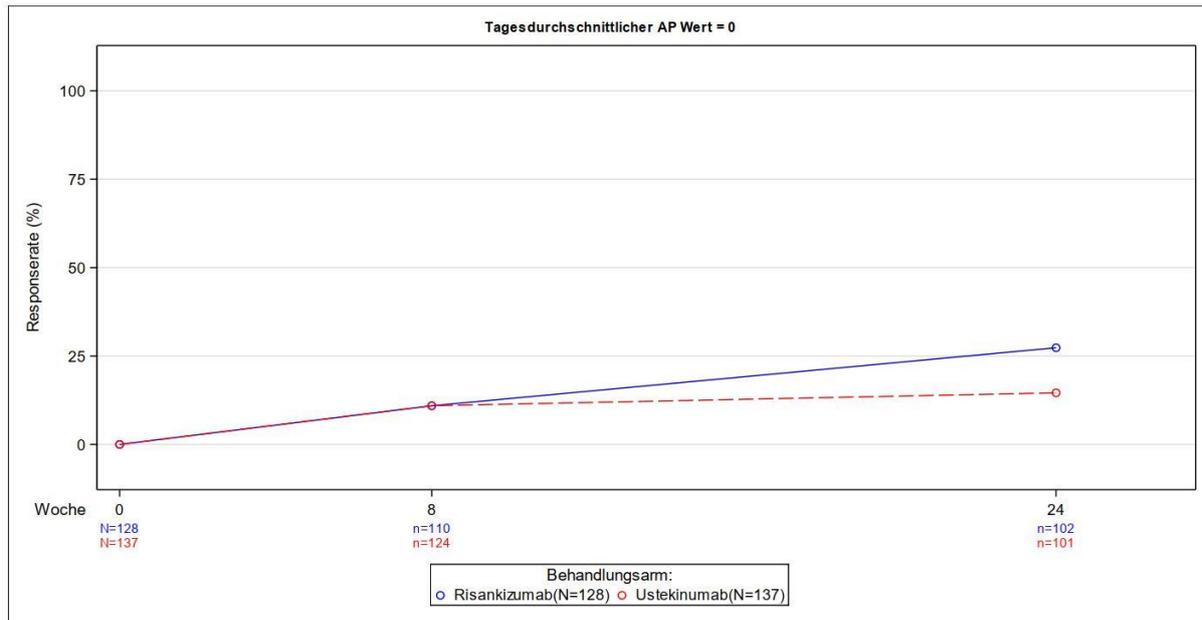


Abbildung 8: Anteil der Patienten mit AP Wert = 0 (Schmerzfreiheit) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE

AP: Abdominale Schmerzen; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

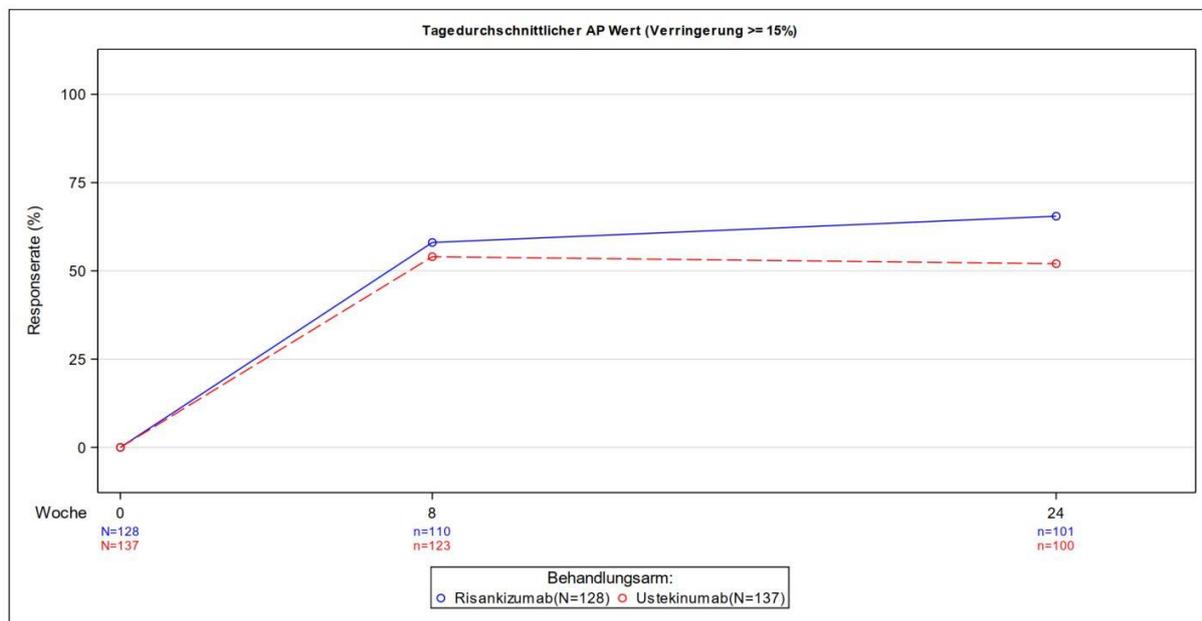


Abbildung 9: Anteil der Patienten mit Verbesserung der AP (Verringerung um $\geq 15\%$) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE

AP: Abdominale Schmerzen; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.5 Mukosaheilung – RCT

Tabelle 4-52: Operationalisierung der Mukosaheilung

Studie	Operationalisierung
SEQUENCE	<p>Die Mukosaheilung ist gemäß STRIDE-Konsensus ein langfristiges Therapieziel für Patienten mit CED. Die europäische Leitlinie der ECCO unterstreicht die Wichtigkeit der Mukosaheilung und empfiehlt bei MC-Patienten die Erhebung der Mukosaheilung im Therapie- und Krankheitsverlauf (Abschnitt 4.2.5.2). Die Mukosaheilung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung anhand des reproduzierbaren und validen SES-CD und des CDAI (für die tiefe Remission) beschrieben.</p> <p>Der SES-CD basiert auf der Beurteilung fünf definierter Darmsegmente (Ileum, Colon rechts, Colon transversal, Colon links und Rektum) bei denen das Vorhandensein von Ulzerationen, ulzerierte Oberfläche, entzündete Oberfläche sowie Stenosen, jeweils bezogen auf das jeweilige Darmsegment, beurteilt werden. Eine Graduierung der pathologischen Veränderungen erfolgt über eine Skala von 0 – 3. Eine genaue Beschreibung kann Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Mukosaheilung folgende Operationalisierungen bzw. Analysen herangezogen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Endoskopisches Ansprechen: Anteil der Patienten mit Verringerung des SES-CD um > 50 % gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 24 (bzw. für Patienten mit einer isolierten Erkrankung des Ileums und einem Baseline SES-CD von 4 eine Reduktion von mindestens 2 Punkten gegenüber der Erhebung zu Baseline) 2. Endoskopische Remission: Anteil der Patienten mit SES-CD ≤ 4 und mindestens einer Reduktion von 2 Punkten gegenüber der Erhebung zu Baseline und kein Subscore > 1 in jeder individuellen Komponente zu Woche 24 3. Ulcusfreie Endoskopie: Anteil der Patienten mit einem SES-CD Subscore für ulzerierte Oberflächen von 0 bei Patienten mit einem SES-CD Subscore für ulzerierte Oberflächen ≥ 1 zu Baseline zu Woche 24 4. Tiefe Remission: Anteil der Patienten mit klinischer Remission (CDAI < 150) und endoskopischer Remission (siehe oben) zu Woche 24 <p>Die Analysen zur Mukosaheilung zu Woche 24 basieren auf dem ITT1H Analysis Set. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit den Stratifizierungsvariablen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein). Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Therapieabbruch wurden mittels NRI-MI ersetzt.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>
<p>CED: Chronisch-entzündliche Darmerkrankung; ECCO: European Crohn´s and Colitis Organization; GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; STRIDE: Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Erfassung der Mukosaheilung^a in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUENCE	niedrig	ja	nein ^b	ja	ja	hoch
<p>a: Zur Beurteilung der Mukosaheilung werden das endoskopische Ansprechen, die endoskopische Remission, die ulcusfreie Endoskopie und die tiefe Remission dargestellt.</p> <p>b: Der Anteil der fehlenden Werte lag bei diesem Endpunkt > 10 % (Anhang 4-G).</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Endpunkte zur Erfassung der Mukosaheilung erfolgte zu Woche 24 im ITT1H Analysis Set. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Die zentrale Bewertung des SES-CD fand während der gesamten Studiendauer verblindet statt. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von teilweise über 10 % kann eine Verzerrung durch eine nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips per se nicht ausgeschlossen werden. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft jeweils trotz des hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte zur Erfassung der Mukosaheilung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Endpunkte zur Erfassung der Mukosaheilung aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Endoskopisches Ansprechen	58/128 (45,4)	31/137 (22,6)	1,96 [1,37; 2,81] p = 0,0002	2,87 [1,67; 4,93] p = 0,0001	0,22 [0,11; 0,33] p < 0,0001
Endoskopische Remission	38/128 (29,7)	23/137 (16,8)	1,75 [1,10; 2,77] p = 0,0173	2,12 [1,17; 3,84] p = 0,0129	0,14 [0,04; 0,24] p = 0,0071
Ulcerfreie Endoskopie	33/128 (25,8)	20/136 (14,7)	1,78 [1,08; 2,94] p = 0,0239	2,05 [1,09; 3,82] p = 0,0250	0,10 [0,01; 0,20] p = 0,0342
Tiefe Remission	29/128 (22,7)	14/137 (10,2)	2,23 [1,23; 4,03] p = 0,0082	2,59 [1,29; 5,19] p = 0,0072	0,13 [0,04; 0,21] p = 0,0052

Analysepopulation: ITT1H Analysis Set
 Imputation: NRI-MI. Patienten mit einer MC-bedingten Initiierung oder erhöhten Einnahme von Kortikosteroiden über das individuelle Baseline-niveau wurden zensiert und als Non-Responder betrachtet. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
 Adjustierung: Vorangegangene fehlgeschlagene TNF-Inhibitoren (≤ 1 , > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein).
 RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.
 GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor

Für die Mukosaheilung zeigen alle Operationalisierungen einen statistisch signifikanten Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab:

Für das endoskopische Ansprechen zeigte sich in der Studie SEQUENCE unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Ustekinumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,96 [1,37; 2,81]; p = 0,0002). Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 45 % im Risankizumab-Arm und ca. 23 % im Ustekinumab-Arm ein endoskopisches Ansprechen.

Für die endoskopische Remission zeigte sich in der Studie SEQUENCE unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Ustekinumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,75 [1,10; 2,77]; $p = 0,0173$). Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 30 % im Risankizumab-Arm und ca. 17 % im Ustekinumab-Arm eine endoskopische Remission.

Für die ulcusfreie Endoskopie zeigte sich in der Studie SEQUENCE unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Ustekinumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,78 [1,08; 2,94]; $p = 0,0239$). Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 26 % im Risankizumab-Arm und ca. 15 % im Ustekinumab-Arm eine ulcusfreie Endoskopie.

Für die tiefe Remission zeigte sich in der Studie SEQUENCE unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Ustekinumab (RR [95 %-KI]; 2,23 [1,23; 4,03]; $p = 0,0082$). Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 23 % im Risankizumab-Arm und nur ca. 10 % im Ustekinumab-Arm eine tiefe Remission. Selbst bei diesem strengen kombinierten Endpunkt aus Mukosaheilung und klinischer Remission konnte Risankizumab eine signifikante Überlegenheit gegenüber Ustekinumab zeigen.

Die Sensitivitätsanalysen zum Erreichen der Mukosaheilung, bei der die fehlenden Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigen in allen Operationalisierungen statistisch signifikante und damit konsistente Effekte im Vergleich zur Hauptanalyse. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (Anhang 4-G) und es kann daher trotz des hohen Verzerrungspotenzials für diese objektiv erhobenen Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.6 Hospitalisierung – RCT

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Hospitalisierung

Studie	Operationalisierung
SEQUENCE	<p>Die Hospitalisierung ist gemäß S3-Leitlinie Teil des Ziels der Therapie von MC-Patienten und ist ein Endpunkt, der standardmäßig in MC-Studien erhoben wird. Eine genaue Beschreibung kann Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Hospitalisierung folgende Operationalisierungen bzw. Analysen herangezogen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anzahl der Hospitalisierungen (MC-bedingt) zu Woche 24 2. Anzahl der Hospitalisierungen (jegliche Ursache) zu Woche 24 <p>Die Analyse zur Anzahl der Hospitalisierungen (MC-bedingt und jegliche Ursache) basiert auf dem ITT1H Analysis Set. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit den Stratifizierungsvariablen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein). Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet.</p>
GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hospitalisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUENCE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Hospitalisierung in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im ITT1H Analysis Set. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Eine Verblindung der Patienten und Prüffärzte war aufgrund der vorgegebenen patientenindividuellen Dosierungen nicht umsetzbar. Die Nichtverblindung der Endpunkterheber hat keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Hospitalisierung

ein objektiv zu beobachtender Parameter ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Hospitalisierung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Hospitalisierung aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Hospitalisierungen (MC-bedingt)	4/128 (3,1)	8/137 (5,8)	0,54 [0,17; 1,75] p = 0,3037	0,52 [0,15; 1,79] p = 0,3029	-0,04 [-0,10; 0,03] p = 0,2876
Hospitalisierungen (jegliche Ursache)	8/128 (6,3)	13/137 (9,5)	0,65 [0,28; 1,52] p = 0,3227	0,62 [0,25; 1,57] p = 0,3151	N.B. [N.B.; N.B.] p = N.B.

Analysepopulation: ITT1H Analysis Set
 Adjustierung: Vorangegangene fehlgeschlagene TNF-Inhibitoren (≤ 1 , > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein).
 RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.
 N.B.: Nicht berechenbar aufgrund von Nicht-Konvergenz des Modells.
 GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor

Des Weiteren konnte unter der Behandlung mit Risankizumab ein numerischer Vorteil bezogen auf die Anzahl der Hospitalisierungen (MC-bedingt sowie jegliche Ursache) gegenüber Ustekinumab gezeigt werden. Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn wurden in beiden Operationalisierungen ca. 3 % bzw. ca. 6 % der Patienten im Risankizumab-Arm und ca. 6 % bzw. ca. 10 % der Patienten im Ustekinumab-Arm hospitalisiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT**4.3.1.3.1.7.1 Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) – RCT**

Tabelle 4-58: Operationalisierung von IBDQ

Studie	Operationalisierung
SEQUENCE	<p>Die Normalisierung der krankheitsspezifischen Lebensqualität ist ein wichtiges Therapieziel (Abschnitt 4.2.5.2) und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung anhand des IBDQ beschrieben. Der IBDQ ist ein validiertes und etabliertes krankheitsspezifisches Messinstrument für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit CED (Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Der IBDQ erfasst vier Domänen mittels 32 Items: Darmsymptome (10 Fragen), Sozialfunktion (5 Fragen), systemische Symptome (5 Fragen) und emotionale Funktion (12 Fragen). Die Berechnung des IBDQ Gesamtscore sowie der vier IBDQ Subscores ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die gesundheitsbezogene Lebensqualität folgende Operationalisierungen bzw. Analysen herangezogen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Verbesserung des IBDQ Gesamtscores und der IBDQ Subscores um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24 2. IBDQ Remission (IBDQ ≥ 170) zu Woche 24 <p>Ergänzende Analyse: Veränderung des IBDQ Gesamtscores und der IBDQ Subscores gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 24</p> <p>Der Anteil der Patienten mit IBDQ zu Woche 24 basiert auf dem ITT1H Analysis Set.</p> <p>Die statistische Analyse für die Verbesserungen um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite und die IBDQ Remission erfolgte über ein GLM mit den Stratifizierungsvariablen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein). Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Therapieabbruch wurden mittels NRI-MI ersetzt.</p> <p>Die ergänzenden statistischen Analysen für die Veränderung gegenüber Baseline erfolgten mittels MMRM mit den Stratifizierungsvariablen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein) auf Basis des ITT1H Analysis Sets. Die MWD sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Bei statistisch signifikanter MWD wurde das Hedges' g mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert berechnet.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>
<p>CED: Chronisch-entzündliche Darmerkrankung; GLM: Generalisiertes lineares Modell; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für IBDQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUENCE	niedrig	nein	nein ^a	ja	ja	hoch
a: Der Anteil der fehlenden Werte lag bei diesem Endpunkt > 10 % (Anhang 4-G). IBDQ: Inflammatory Bowel Disease; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des IBDQ erfolgte zu Woche 24 im ITT1H Analysis Set. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zu Woche 24 lag bei ca. 9 % im Risankizumab-Arm und bei ca. 18 % im Ustekinumab-Arm über die Subscores und den Gesamtscore hinweg. Eine Verblindung der Patienten und Prüfarzte war aufgrund der vorgegebenen patientenindividuellen Dosierungen nicht umsetzbar, sodass für diesen Endpunkt das Verzerrungspotenzial als hoch anzusehen ist. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für den IBDQ lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 89 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 24 jeweils mindestens über 81 % und können Tabelle 4-60 entnommen werden.

Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von teilweise über 10 % kann eine Verzerrung durch eine nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips per se nicht ausgeschlossen werden. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt IBDQ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-60: Rücklaufquote für IBDQ in RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Risankizumab N = 128	Ustekinumab N = 137
	n (%)	n (%)
IBDQ Gesamtscore sowie Subscores		
Baseline	115 (89,8)	129 (94,2)
Woche 8	123 (96,1)	131 (95,6)
Woche 24	116 (90,6)	112 (81,8)

IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-61: Ergebnisse für IBDQ aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
IBDQ Gesamtscore (Verbesserung \geq 15 %)	80/128 (62,5)	70/137 (51,4)	1,17 [0,94; 1,46] p = 0,1547	1,56 [0,94; 2,56] p = 0,0830	0,10 [-0,02; 0,22] p = 0,0924
IBDQ Subscore Darmsymptome (Verbesserung \geq 15 %)	89/128 (69,5)	77/137 (55,8)	1,23 [1,01; 1,49] p = 0,0421	1,80 [1,08; 3,00] p = 0,0253	0,13 [0,01; 0,25] p = 0,0281
IBDQ Subscore Sozialfunktion (Verbesserung \geq 15 %)	84/128 (65,5)	69/137 (50,7)	1,25 [1,02; 1,54] p = 0,0356	1,82 [1,10; 3,01] p = 0,0204	0,14 [0,02; 0,26] p = 0,0204
IBDQ Subscore systemische Symptome (Verbesserung \geq 15 %)	77/128 (60,2)	76/137 (55,1)	1,07 [0,87; 1,32] p = 0,5238	1,21 [0,74; 1,99] p = 0,4432	0,04 [-0,07; 0,16] p = 0,4622
IBDQ Subscore emotionale Funktion (Verbesserung \geq 15 %)	68/128 (53,1)	62/137 (45,5)	1,14 [0,89; 1,47] p = 0,3037	1,34 [0,82; 2,18] p = 0,2452	0,07 [-0,05; 0,19] p = 0,2399

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
IBDQ Remission (IBDQ \geq 170)	68/128 (53,1)	36/137 (26,3)	1,96 [1,41; 2,71] p < 0,0001	3,13 [1,86; 5,26] p < 0,0001	0,26 [0,15; 0,37] p < 0,0001
<p>Analysepopulation: ITT1H Analysis Set</p> <p>Imputation: NRI-MI. Patienten mit einer MC-bedingten Initiierung oder erhöhten Einnahme von Kortikosteroiden über das individuelle Baselinenniveau wurden zensiert und als Non-Responder betrachtet. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.</p> <p>Adjustierung: Vorangegangene fehlgeschlagene TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein).</p> <p>RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.</p> <p>GLM: Generalisiertes lineares Modell; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor</p>					

Unter der Behandlung mit Risankizumab zeigte sich ein numerischer Vorteil im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß der Verbesserung des IBDQ Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite gegenüber Ustekinumab. Zum Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 63 % der Patienten im Risankizumab-Arm und ca. 51 % der Patienten im Ustekinumab-Arm eine Verbesserung des IBDQ Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspannweite. Bei den IBDQ Subscores zeigte sich für Risankizumab bei den IBDQ Subscores systemische Symptome und emotionale Funktion ein numerischer Vorteil bei der Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite gegenüber Ustekinumab. Statistisch signifikante Verbesserungen um ≥ 15 % der Skalenspannweite der IBDQ Subscores zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab zeigten sich bei den IBDQ Subscores Darmsymptome und Sozialfunktion (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,23 [1,01; 1,49]; p = 0,0421; bzw. RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,25 [1,02; 1,54]; p = 0,0356). Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn erreichten in den IBDQ Subscores Darmsymptome und Sozialfunktion ca. 70 % bzw. 66 % der Patienten im Risankizumab-Arm und ca. 56 bzw. 51 % der Patienten im Ustekinumab-Arm eine Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite.

Zudem zeigte sich für die IBDQ Remission (IBDQ ≥ 170) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,96 [1,41; 2,71]; p < 0,0001). Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 53 % der Patienten im Risankizumab-Arm und ca. 26 % der Patienten im Ustekinumab-Arm eine IBDQ Remission.

Die Sensitivitätsanalyse zur Verbesserung des IBDQ Gesamtscores um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite, bei der die fehlenden Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Die Sensitivitätsanalysen zur Verbesserung der IBDQ Subscores um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite und zur IBDQ Remission zeigten konsistente Effekte im Vergleich zu den Hauptanalysen. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (Anhang 4-G).

In Abbildung 10, Abbildung 11, Abbildung 12, Abbildung 13, Abbildung 14 und Abbildung 15 wird der Vorteil von einer Behandlung mit Risankizumab gegenüber einer Behandlung mit Ustekinumab hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des IBDQ im zeitlichen Verlauf deutlich.

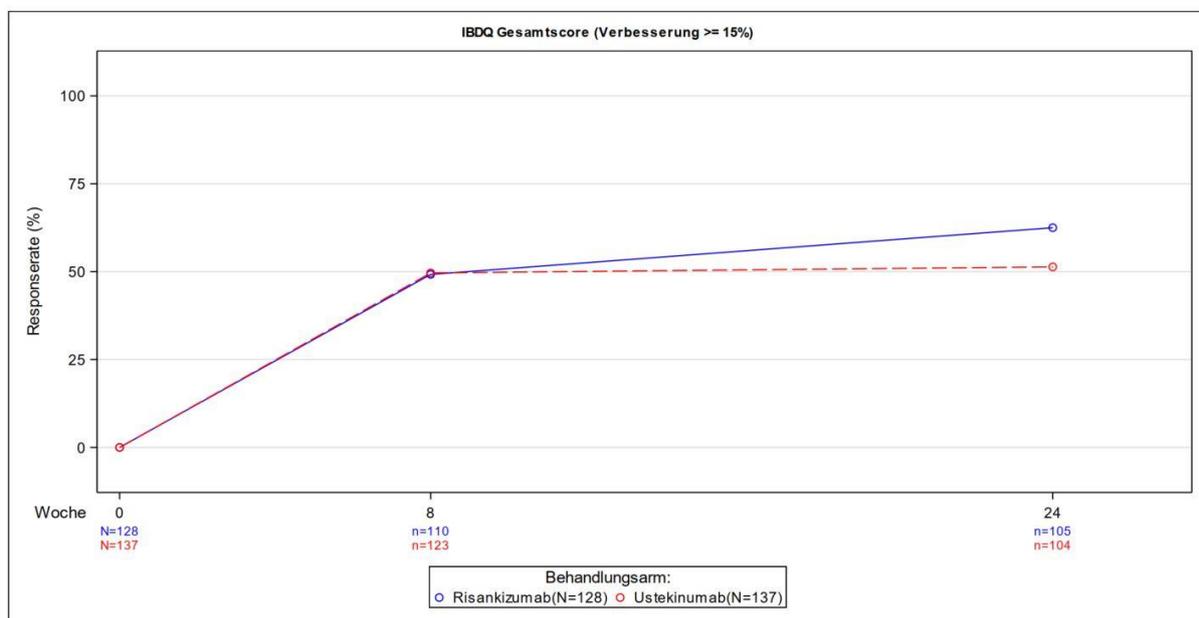


Abbildung 10: Anteil der Patienten mit Verbesserung des IBDQ Gesamtscores (Verbesserung um $\geq 15\%$) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE

IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

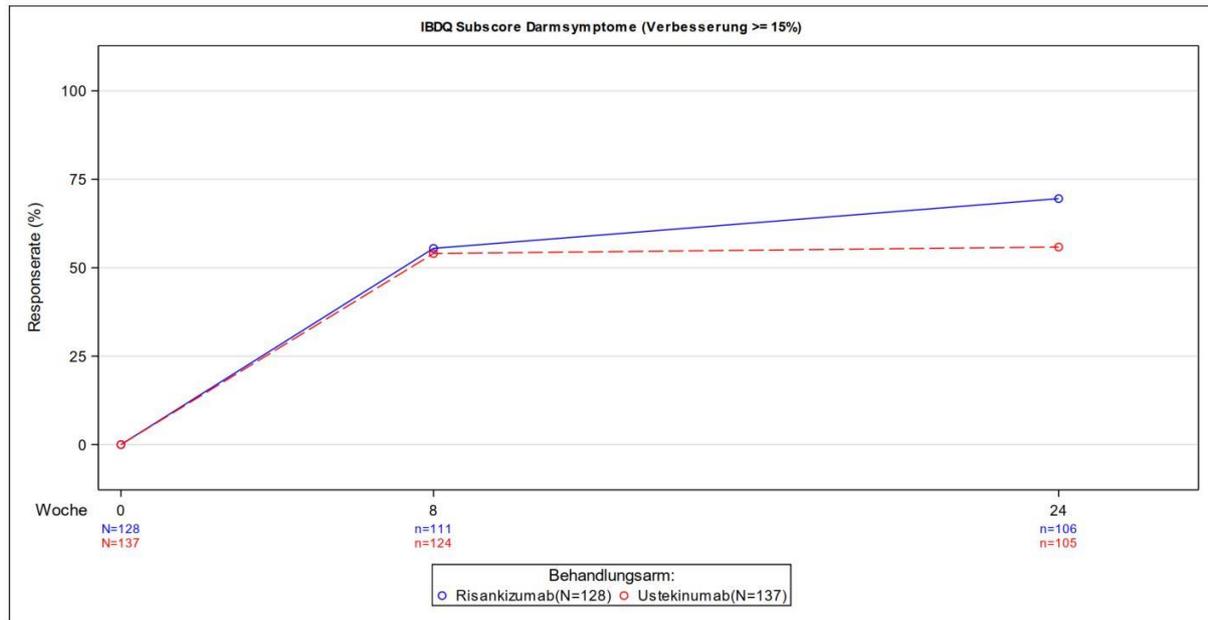


Abbildung 11: Anteil der Patienten mit Verbesserung des IBDQ Subscores Darmsymptome (Verbesserung um \geq 15 %) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE

IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

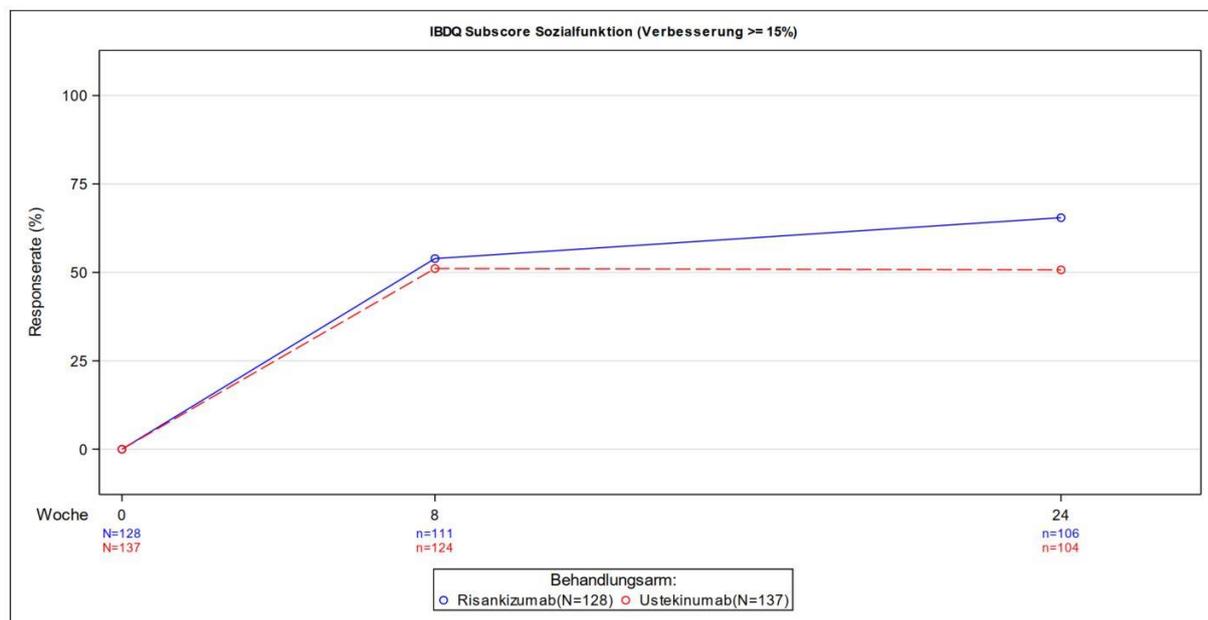


Abbildung 12: Anteil der Patienten mit Verbesserung des IBDQ Subscores Sozialfunktion (Verbesserung um \geq 15 %) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE

IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

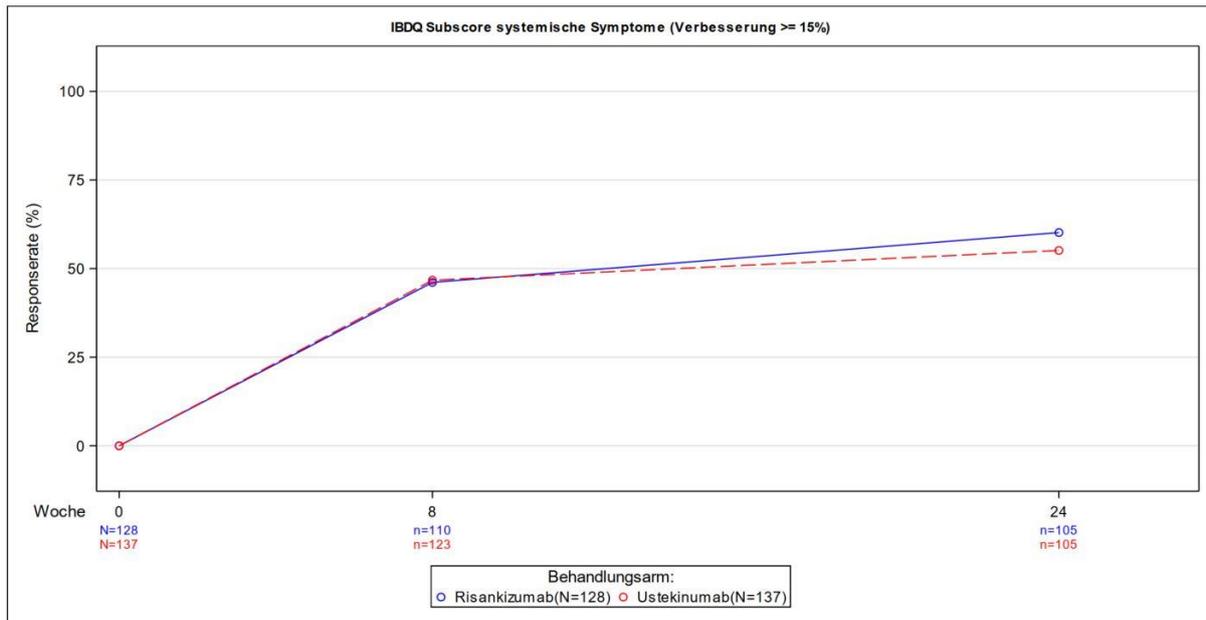


Abbildung 13: Anteil der Patienten mit Verbesserung des IBDQ Subscores systemische Symptome (Verbesserung um $\geq 15\%$) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE

IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

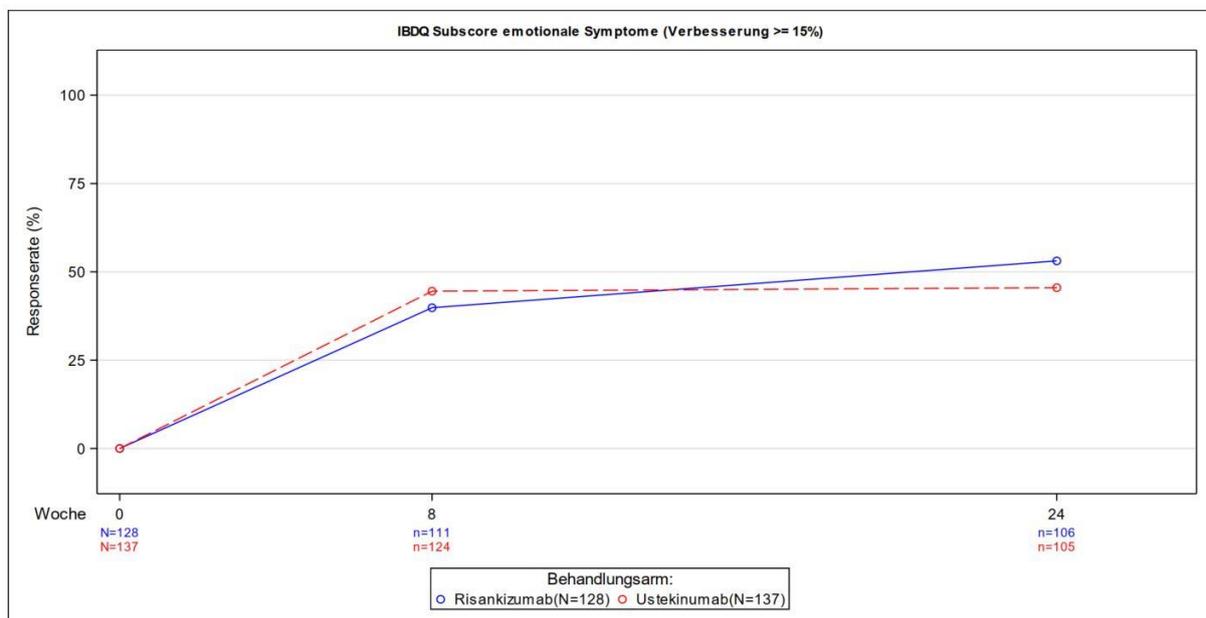


Abbildung 14: Anteil der Patienten mit Verbesserung des IBDQ Subscores emotionale Funktion (Verbesserung um $\geq 15\%$) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE

IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

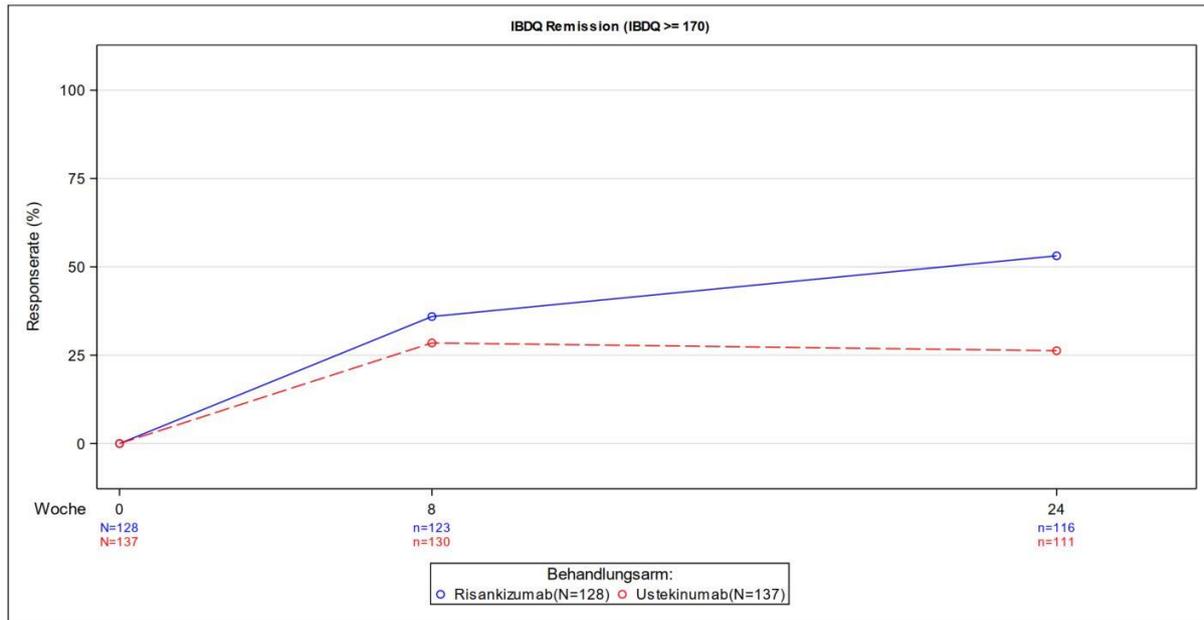


Abbildung 15: Anteil der Patienten mit IBDQ Remission (IBDQ ≥ 170) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE

IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-62: Ergebnisse für IBDQ aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende stetige Analyse)

Endpunkt	Risankizumab			Ustekinumab			Risankizumab vs. Ustekinumab
	Baseline MW (SD) n = 115	Woche 24 MW (SD) n = 116	Δ LS MW (SE) n = 106	Baseline MW (SD) n = 129	Woche 24 MW (SD) n = 112	Δ LS MW (SE) n = 105	MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des IBDQ Gesamtscores gegenüber Baseline	118,72 (32,41)	173,78 (29,93)	51,30 (3,10)	114,10 (30,17)	155,50 (33,66)	36,70 (3,03)	14,61 [6,86; 22,35] p = 0,0003 Hedges' g: 0,46 [0,19; 0,74] p = 0,0009
Veränderung des IBDQ Subscores Darmsymptome gegenüber Baseline	38,03 (8,79)	56,26 (8,93)	17,45 (0,97)	36,48 (9,42)	50,38 (10,03)	12,75 (0,94)	4,70 [2,30; 7,10] p = 0,0002 Hedges' g: 0,48 [0,203; 0,75] p = 0,0006

Endpunkt	Risankizumab			Ustekinumab			Risankizumab vs. Ustekinumab
	Baseline MW (SD) n = 115	Woche 24 MW (SD) n = 116	Δ LS MW (SE) n = 106	Baseline MW (SD) n = 129	Woche 24 MW (SD) n = 112	Δ LS MW (SE) n = 105	MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des IBDQ Subscores Sozialfunktion gegenüber Baseline	18,74 (6,96)	28,92 (5,56)	9,42 (0,63)	18,19 (6,70)	25,56 (7,20)	6,54 (0,61)	2,88 [1,31; 4,44] p = 0,0004 Hedges' g: 0,45 [0,18; 0,72] p = 0,0013
Veränderung des IBDQ Subscores systemische Symptome gegenüber Baseline	15,97 (5,71)	24,87 (5,75)	8,40 (0,56)	15,22 (5,10)	22,21 (5,78)	6,34 (0,55)	2,06 [0,65; 3,47] p = 0,0044 Hedges' g: 0,36 [0,09; 0,63] p = 0,0098
Veränderung des IBDQ Subscores emotionale Funktion gegenüber Baseline	45,98 (14,99)	63,72 (13,06)	16,01 (1,27)	44,22 (13,54)	57,36 (14,66)	11,00 (1,24)	5,01 [1,83; 8,20] p = 0,0022 Hedges' g: 0,39 [0,11; 0,66] p = 0,0054
<p>Analysepopulation: ITT1H Analysis Set</p> <p>Adjustierung: Vorangegangene fehlgeschlagene TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein).</p> <p>Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert und dem Hauptstratifizierungsfaktor als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen und Hedges' g größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar.</p> <p>IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-Squares; MWD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TNF: Tumornekrosefaktor</p>							

Hinsichtlich der mittleren Veränderung des IBDQ Gesamtscores zeigte sich unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Ustekinumab (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 14,61 [6,86; 22,35]; p = 0,0003; Hedges' g: 0,46 [0,19; 0,74]; p = 0,0009). Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab zeigten sich ebenfalls in den Subscores Sozialfunktion, systemische Symptome sowie emotionale Funktion. Für den IBDQ Subscore Darmsymptome zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Risankizumab.

Die ergänzenden stetigen Analysen für den IBDQ zeigen konsistente Effekte im Vergleich zu den Hauptanalysen und bestätigen diese damit.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.7.2 Short Form - 36 (SF-36) – RCT

Tabelle 4-63: Operationalisierung von SF-36

Studie	Operationalisierung
SEQUENCE	<p>Die Normalisierung der Lebensqualität ist ein wichtiges Therapieziel (Abschnitt 4.2.5.2) und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung neben dem krankheitsspezifischen IBDQ auch anhand des SF-36 beschrieben. Der SF-36 ist ein validiertes und etabliertes generisches Messinstrument für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Der SF-36 erfasst acht Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels 36 Items. Aus diesen Domänen können die Summenscores PCS und MCS errechnet werden. Die Berechnung des SF-36 PCS und des SF-36 MCS ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität die Verbesserung des SF-36 PCS bzw. des SF-36 MCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zu Woche 24 herangezogen.</p> <p>Ergänzende Analyse: Veränderung des SF-36 PCS bzw. des SF-36 MCS gegenüber der Erhebung zu Baseline zu Woche 24</p> <p>Die Analyse zum SF-36 zu Woche 24 basiert auf dem ITT1H Analysis Set.</p> <p>Die statistische Analyse für die Erhöhungen um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite erfolgte über ein GLM mit den Stratifizierungsvariablen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein). Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert wurden berechnet. Fehlende Werte und Werte nach Therapieabbruch wurden mittels NRI-MI ersetzt.</p> <p>Die ergänzenden statistischen Analysen für die Veränderung gegenüber Baseline erfolgten mittels MMRM mit den Stratifizierungsvariablen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein) auf Basis des ITT1H Analysis Sets. Die MWD sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet. Bei statistisch signifikanter MWD wurde das Hedges' g mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie dem zugehörigen p-Wert berechnet.</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzlich Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.4 und Anhang 4-G).</p>
<p>GLM: Generalisiertes lineares Modell; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Health Component Summary Score; MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PCS: Physical Health Component Summary Score; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form - 36; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUENCE	niedrig	nein	nein ^a	ja	ja	hoch
a: Der Anteil der fehlenden Werte lag bei diesem Endpunkt > 10 % (Anhang 4-G). ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form - 36						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 im ITT1H Analysis Set. Die Zuordnung der Patienten erfolgte für die Analyse entsprechend der Randomisierung. Der Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt 24 Wochen lag bei ca. 11 % im Risankizumab-Arm und bei ca. 17 % im Ustekinumab-Arm. Eine Verblindung der Patienten und Prüfer war aufgrund der vorgegebenen patientenindividuellen Dosierungen nicht umsetzbar, sodass für diesen Endpunkt das Verzerrungspotenzial als hoch anzusehen ist. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch sonst keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Die Rücklaufquoten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen zu Baseline in beiden Behandlungsarmen über 90 %, zu den folgenden Visiten bis Woche 24 jeweils mindestens über 83 % und können Tabelle 4-65 entnommen werden.

Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von teilweise über 10 % kann eine Verzerrung durch eine nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips per se nicht ausgeschlossen werden. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-65: Rücklaufquote für SF-36 in SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Risankizumab N = 128	Ustekinumab N = 137
	n (%)	n (%)
SF-36 PCS bzw. SF-36 MCS		
Baseline	116 (90,6)	126 (92,0)
Woche 8	124 (96,9)	128 (93,4)
Woche 24	114 (89,1)	114 (83,2)

MCS: Mental Health Component Summary Score; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PCS: Physical Health Component Summary Score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form - 36

Tabelle 4-66: Ergebnisse für SF-36 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SF-36 PCS (Verbesserung $\geq 15\%$)	31/128 (24,6)	20/137 (14,6)	1,69 [1,02; 2,80] p = 0,0435	1,89 [1,01; 3,55] p = 0,0466	0,09 [-0,01; 0,19] p = 0,0727
SF-36 MCS (Verbesserung $\geq 15\%$)	25/128 (19,6)	23/137 (17,0)	1,12 [0,67; 1,87] p = 0,6747	1,15 [0,61; 2,16] p = 0,6637	0,04 [-0,07; 0,14] p = 0,4945

Analysepopulation: ITT1H Analysis Set
 Imputation: NRI-MI. Patienten mit einer MC-bedingten Initiierung oder erhöhten Einnahme von Kortikosteroiden über das individuelle Baselineniveau wurden zensiert und als Non-Responder betrachtet. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.
 Adjustierung: Vorgegangene fehlgeschlagene TNF-Inhibitoren (≤ 1 , > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein).
 RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung und Hauptstratifizierungsvariable als Kovariablen mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.
 GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form - 36; TNF: Tumornekrosefaktor

In der Studie SEQUENCE zeigte sich unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf die Verbesserung des SF-36 PCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite gegenüber Ustekinumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,69 [1,02; 2,80]; $p = 0,0435$). Zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn erreichten ca. 25 % im Risankizumab-Arm und ca. 15 % im Ustekinumab-Arm einen SF-36 PCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite. Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 MCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Risankizumab (ca. 20 % im Risankizumab-Arm und ca. 17 % im Ustekinumab-Arm).

Die Sensitivitätsanalysen zur Verbesserung des SF-36 PCS und MCS um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite, bei denen die fehlenden Werte mittels MI ersetzt wurden, zeigen konsistente Effekte im Vergleich zu den Hauptanalysen. Dies bestätigt insgesamt die Robustheit und Aussagekraft der Ergebnisse (Anhang 4-G).

In Abbildung 16 und Abbildung 17 wird der Vorteil von einer Behandlung mit Risankizumab gegenüber einer Behandlung mit Ustekinumab hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 im zeitlichen Verlauf deutlich.

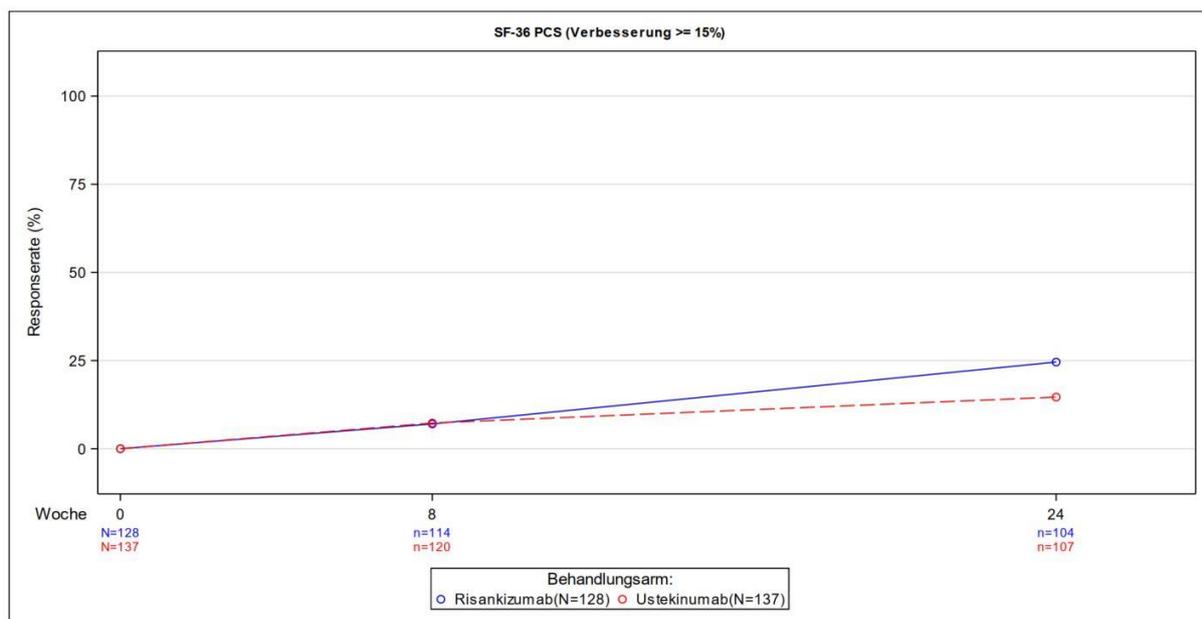


Abbildung 16: Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 PCS (Verbesserung um $\geq 15\%$) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form - 36

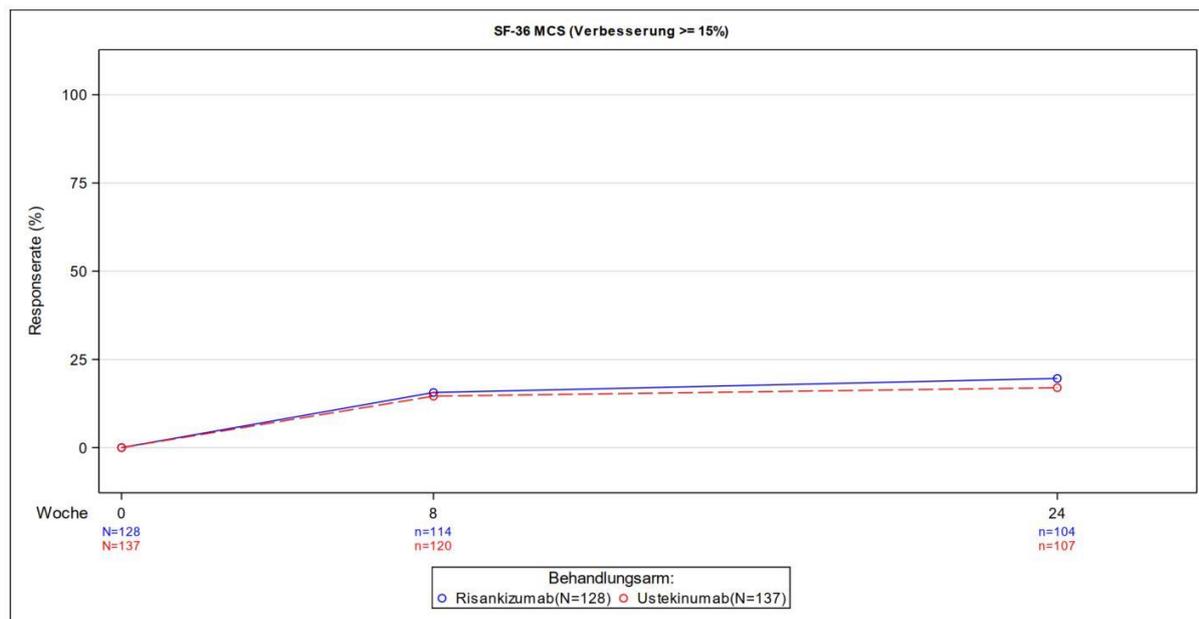


Abbildung 17: Anteil der Patienten mit Verbesserung des SF-36 MCS (Verbesserung um $\geq 15\%$) unter Risankizumab und Ustekinumab aus RCT SEQUENCE

N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form - 36

Tabelle 4-67: Ergebnisse für SF-36 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzende stetige Analyse)

Endpunkt	Risankizumab			Ustekinumab			Risankizumab vs. Ustekinumab
	Baseline MW (SD) n = 116	Woche 24 MW (SD) n = 114	Δ LS MW (SE) n = 104	Baseline MW (SD) n = 126	Woche 24 MW (SD) n = 114	Δ LS MW (SE) n = 107	MWD [95%-KI] p-Wert
Veränderung des SF-36 PCS gegenüber Baseline	39,16 (7,08)	49,88 (6,77)	10,14 (0,73)	38,41 (6,83)	45,73 (7,99)	6,81 (0,70)	3,33 [1,51; 5,16] p = 0,0004 Hedges' g: 0,45 [0,18; 0,72] p = 0,0012
Veränderung des SF-36 MCS gegenüber Baseline	38,61 (10,54)	46,51 (10,22)	7,36 (0,98)	35,93 (9,90)	43,93 (10,11)	6,53 (0,94)	0,84 [-1,62; 3,30] p = 0,5034

Endpunkt	Risankizumab			Ustekinumab			Risankizumab vs. Ustekinumab
	Baseline MW (SD) n = 116	Woche 24 MW (SD) n = 114	Δ LS MW (SE) n = 104	Baseline MW (SD) n = 126	Woche 24 MW (SD) n = 114	Δ LS MW (SE) n = 107	MWD [95%-KI] p-Wert
Analysepopulation: ITT1H Analysis Set Adjustierung: Vorangegangene fehlgeschlagene TNF-Inhibitoren (≤ 1 , > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein). Mittelwertdifferenzen basieren auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite und der Interaktion aus Behandlung und Visite als feste Effekte sowie dem zugehörigen Baselinewert und dem Hauptstratifizierungsfaktor als Kovariablen. Mittelwertdifferenzen und Hedges' g größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab dar. ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Health Component Summary Score; LS: Least-Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten; PCS: Physical Health Component Summary Score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form - 36; TNF: Tumornekrosefaktor							

Hinsichtlich der mittleren Veränderung des SF-36 PCS zeigte sich unter der Behandlung mit Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Ustekinumab (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 3,33 [-1,51; 5,16]; $p = 0,0004$; Hedges' g: 0,45 [0,18; 0,72]; $p = 0,0012$). Hinsichtlich der mittleren Veränderung zu Baseline des SF-36 MCS zeigte die Behandlung mit Risankizumab gegenüber Ustekinumab einen numerischen Vorteil (7,36 Δ LS MW im Risankizumab-Arm; 6,53 Δ LS MW im Ustekinumab-Arm).

Die ergänzenden stetigen Analysen für den SF-36 zeigen konsistente Effekte im Vergleich zu den Hauptanalysen und bestätigen diese damit.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.1.8 Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-68: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
SEQUENCE	<p data-bbox="379 383 1289 416">Folgende unerwünschte Ereignisse (UE) werden in der Nutzenbewertung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="427 427 655 461">• UE (Gesamtrate) <li data-bbox="427 465 1150 499">• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (Gesamtrate) <li data-bbox="427 504 826 537">• Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) <li data-bbox="427 542 743 575">• UE, die zum Tod führten <li data-bbox="427 580 882 613">• UE, die zum Therapieabbruch führten <li data-bbox="427 618 1018 651">• UE von speziellem Interesse (UESI) (Gesamtrate): <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="523 663 895 696">- UESI jeglichen Schweregrads <li data-bbox="523 701 802 734">- Schwerwiegende UESI <li data-bbox="523 739 943 772">- Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) <li data-bbox="427 777 1082 810">• UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Gesamtrate): <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="523 822 1023 855">- UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse <li data-bbox="523 860 1038 893">- SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse <li data-bbox="523 898 1337 931">- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse <li data-bbox="427 936 986 969">• UE nach SOC und PT (gemäß Dossievorlage): <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="523 981 807 1014">- UE nach SOC und PT <li data-bbox="523 1019 823 1052">- SUE nach SOC und PT <li data-bbox="523 1057 1121 1090">- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT <li data-bbox="523 1095 1310 1128">- UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT (deskriptiv) <p data-bbox="379 1140 783 1173">Im SAP präspezifizierte UESI waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="427 1184 691 1218">• MACE (adjudiziert) <li data-bbox="427 1223 1121 1256">• Andere festgestellte kardiovaskuläre Ereignisse (adjudiziert) <li data-bbox="427 1261 791 1294">• Schwerwiegende Infektionen <li data-bbox="427 1299 691 1332">• Aktive Tuberkulose <li data-bbox="427 1337 1209 1370">• Opportunistische Infektionen (ohne Tuberkulose und Herpes Zoster) <li data-bbox="427 1375 627 1408">• Herpes Zoster <li data-bbox="427 1413 611 1447">• Malignitäten <li data-bbox="427 1451 552 1485">• NMSC <li data-bbox="427 1489 762 1523">• Malignitäten außer NMSC <li data-bbox="427 1527 823 1561">• Überempfindlichkeitsreaktionen <li data-bbox="427 1565 1010 1599">• Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen <li data-bbox="427 1603 919 1637">• Adjudizierte anaphylaktische Reaktionen <li data-bbox="427 1641 711 1675">• Hepatische Ereignisse <li data-bbox="427 1680 839 1713">• Reaktionen an der Injektionsstelle <p data-bbox="379 1753 1390 1906">UE wurden in der Studie vom Zeitpunkt der Verabreichung des Studienmedikaments bis 20 Wochen (140 Tage) nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erhoben. Nach diesem Zeitraum wurden nur noch spontan gemeldete SUE erfasst (nicht schwerwiegende UE werden nicht erfasst). Für die Nutzenbewertung werden alle UEs ausgewertet, die vor dem 22. Juni 2022 aufgetreten sind, gegebenenfalls auch über Woche 24 hinaus.</p> <p data-bbox="379 1910 1390 1998">UESI werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 dargestellt, sofern ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Die vollständigen Analysen sind in Anhang 4-G enthalten. Eine Darstellung der SOC/PT (gemäß Häufigkeitskriterien der Dossievorlage; Abschnitt 4.2.5.2)</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.1.8, sofern ein signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Die vollständigen Analysen sind in Anhang 4-G enthalten.</p> <p>Folgende Analysen werden für die Verträglichkeit in der Nutzenbewertung dargestellt: Anteil der Patienten mit mindestens einem UE. Zur Beurteilung der Verträglichkeit werden die UE mittels Häufigkeiten und RR analysiert, da keine relevanten Unterschiede in der Behandlungsdauer vorliegen.</p> <p>Die Analyse der UE basiert auf dem SAS. Dieses umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und weicht um sieben Patienten vom präspezifizierten SA1 Analysis Set ab, die Risankizumab-Dosierungen erhalten hatten, die in einer früheren Protokollversion spezifiziert waren, allerdings für den weiteren Verlauf der Studie nicht ausgewählt wurden. Die statistische Analyse erfolgte über ein GLM mit Behandlung als Kovariable. Die Effektschätzer RR, OR und RD mit dem jeweiligen 95 %-KI sowie die zugehörigen p-Werte wurden berechnet.</p> <p>Die Gesamtraten der UE, bei denen die erkrankungsbezogenen Ereignisse unberücksichtigt bleiben, wurden entsprechend den beschriebenen Analysen berechnet und sind in Anhang 4-G enthalten.</p>
	<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GLM: Generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; MACE: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs; OR: Odds-Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAP: Statistischer Analyseplan; SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SEQUENCE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch/niedrig ^a
<p>a: Das Verzerrungspotenzial für SUE, schwere UE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wird als niedrig eingeschätzt, da es sich um objektiv zu beobachtende Parameter handelt.</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung der UE gemäß Good Clinical Practice (GCP)-Standard erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle UE.

Die Prüferärzte waren in der Studie SEQUENCE nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Verträglichkeit mit Ausnahme der SUE, schweren UE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten als hoch eingestuft. Die SUE, schweren UE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten sind aufgrund der objektiven Kriterien verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten bestimmbar. Daher wurde das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte trotz des offenen Studiendesigns als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Gesamtraten für UE aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
UE-Gesamtraten					
UE	97/128 (75,8)	95/137 (69,3)	1,09 [0,94; 1,27] p = 0,2406	1,38 [0,80; 2,38] p = 0,2419	0,06 [-0,04; 0,17] p = 0,2387
SUE	10/128 (7,8)	17/137 (12,4)	0,63 [0,30; 1,32] p = 0,2223	0,60 [0,26; 1,36] p = 0,2202	-0,05 [-0,12; 0,03] p = 0,2120
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	17/128 (13,3)	20/137 (14,6)	0,91 [0,50; 1,66] p = 0,7574	0,90 [0,45; 1,80] p = 0,7573	-0,01 [-0,10; 0,07] p = 0,7568
UE, die zum Tod führten	0/128 (0,0)	0/137 (0,0)	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA
UE, die zum Therapieabbruch führten	2/128 (1,6)	6/137 (4,4)	0,36 [0,07; 1,74] p = 0,2017	0,35 [0,07; 1,75] p = 0,1995	-0,03 [-0,07; 0,01] p = 0,1722

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
UESI-Gesamtraten					
UESI jeglichen Schweregrads	22/128 (17,2)	21/137 (15,3)	1,12 [0,65; 1,94] p = 0,6818	1,15 [0,60; 2,20] p = 0,6818	0,02 [-0,07; 0,11] p = 0,6821
Schwerwiegende UESI	4/128 (3,1)	5/137 (3,6)	0,86 [0,24; 3,12] p = 0,8140	0,85 [0,22; 3,24] p = 0,8139	-0,01 [-0,05; 0,04] p = 0,8132
Schwere UESI (CTCAE Grad \geq 3)	5/128 (3,9)	7/137 (5,1)	0,76 [0,25; 2,35] p = 0,6390	0,75 [0,23; 2,44] p = 0,6388	-0,01 [-0,06; 0,04] p = 0,6362
Analysepopulation: SAS					
RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.					
NA: Nicht berechenbar aufgrund von null Ereignissen in mindestens einem Behandlungsarm der Studie.					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GLM: Generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse					

Für keine der Gesamtraten der UE bzw. UESI (UE, SUE, schwere UE, die zum Therapieabbruch führten) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Unter der Behandlung mit Risankizumab konnte jedoch ein numerischer Vorteil bezogen auf die Anzahl der SUE (ca. 8 % vs. ca. 12 %) und UE, die zum Therapieabbruch führten (ca. 2 % vs. ca. 4 %) gegenüber Ustekinumab gezeigt werden.

Bis zum ausgewerteten Zeitpunkt traten in der Zielpopulation in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Gesamtraten für UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse^a aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	91/128 (71,1)	89/137 (65,0)	1,09 [0,93; 1,29] p = 0,2850	1,33 [0,79; 2,23] p = 0,2859	0,06 [-0,05; 0,17] p = 0,2835
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	6/128 (4,7)	13/137 (9,5)	0,49 [0,19; 1,26] p = 0,1401	0,47 [0,17; 1,27] p = 0,1376	-0,05 [-0,11; 0,01] p = 0,1243
Schwere UE (CTCAE Grad \geq 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	11/128 (8,6)	15/137 (10,9)	0,78 [0,37; 1,64] p = 0,5211	0,76 [0,34; 1,73] p = 0,5205	-0,02 [-0,09; 0,05] p = 0,5177
Analysepopulation: SAS					
a: Die für diese Analysen nicht berücksichtigten erkrankungsbezogenen UE sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen					
RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GLM: Generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Auch bei Nichtberücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse in den Gesamtraten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Risankizumab und Ustekinumab beobachtet und für die SUE blieb der numerische Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab bestehen (ca. 5 % vs. ca. 10 %).

Tabelle 4-72: Ergebnisse für UESI jeglichen Schweregrads aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
MACE (adjudiziert)	0/128 (0,0)	0/137 (0,0)	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA
Andere festgestellte kardiovaskulären Ereignisse (adjudiziert)	0/128 (0,0)	0/137 (0,0)	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA
Schwerwiegende Infektionen	4/128 (3,1)	4/137 (2,9)	1,07 [0,27; 4,19] p = 0,9223	1,07 [0,26; 4,38] p = 0,9223	0,00 [-0,04; 0,04] p = 0,9223
Aktive Tuberkulose	0/128 (0,0)	0/137 (0,0)	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA
Opportunistische Infektionen (ohne Tuberkulose und Herpes Zoster)	0/128 (0,0)	0/137 (0,0)	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA
Herpes Zoster	0/128 (0,0)	0/137 (0,0)	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA
Malignität	1/128 (0,8)	1/137 (0,7)	1,07 [0,07; 16,93] p = 0,9615	1,07 [0,07; 17,30] p = 0,9615	0,00 [-0,02; 0,02] p = 0,9616
NMSC	1/128 (0,8)	0/137 (0,0)	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA
Malignität außer NMSC	0/128 (0,0)	1/137 (0,7)	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA
Überempfindlichkeitsreaktionen	11/128 (8,6)	12/137 (8,8)	0,98 [0,45; 2,14] p = 0,9619	0,98 [0,42; 2,31] p = 0,9619	0,00 [-0,07; 0,07] p = 0,9619
Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen	0/128 (0,0)	0/137 (0,0)	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA
Adjudizierte anaphylaktische Reaktionen	0/128 (0,0)	0/137 (0,0)	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Hepatische Ereignisse	6/128 (4,7)	5/137 (3,6)	1,28 [0,40; 4,11] p = 0,6730	1,30 [0,39; 4,36] p = 0,6729	0,01 [-0,04; 0,06] p = 0,6732
Reaktionen an der Injektionsstelle	2/128 (1,6)	2/137 (1,5)	1,07 [0,15; 7,49] p = 0,9454	1,07 [0,15; 7,72] p = 0,9454	0,00 [-0,03; 0,03] p = 0,9455

Analysepopulation: SAS

RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.

NA: Nicht berechenbar aufgrund von null Ereignissen in mindestens einem Behandlungsarm der Studie.

GLM: Generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; MACE: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; UESI: UE von speziellem Interesse

Für die UESI jeglichen Schweregrades zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-72). Insgesamt sind bis zu Woche 24 in beiden Studienarmen nur wenige präspezifizierte UESI aufgetreten und für keines der UESI wurde ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet. Am häufigsten traten Überempfindlichkeitsreaktionen auf (8,6 % unter Risankizumab vs. 8,8 % unter Ustekinumab), jedoch kam es in der Studie zu keiner schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion. Schwerwiegende Infektionen sowie hepatische Ereignisse sind in beiden Armen vergleichbar häufig aufgetreten (schwerwiegende Infektionen [SUE]: 3,1 % unter Risankizumab vs. 2,9 % unter Ustekinumab; hepatische Ereignisse [UE]: ca. 5 % unter Risankizumab vs. ca. 4 % unter Ustekinumab²⁰).

Aufgrund der insgesamt wenigen in der Studie aufgetretenen UESI wird für die Auswertung nach SUE bzw. schweren UE auf Anhang 4-G verwiesen.

²⁰ Im Risankizumab-Arm waren alle hepatischen Ereignisse nicht schwer, im Ustekinumab-Arm handelt es sich bei 2 der 4 aufgetretenen Ereignisse um schwere UE (Anhang 4-G).

Tabelle 4-73: Ergebnisse für häufige UE aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT gemäß Dossiervorlage^a

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
PT - Insgesamt	33/128 (25,8)	40/137 (29,2)	0,88 [0,60; 1,31] p = 0,5348	0,84 [0,49; 1,45] p = 0,5342	-0,03 [-0,14; 0,07] p = 0,5331
PT - Morbus Crohn	5/128 (3,9)	12/137 (8,8)	0,45 [0,16; 1,23] p = 0,1189	0,42 [0,14; 1,24] p = 0,1163	-0,05 [-0,11; 0,01] p = 0,1012
SOC - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
PT - Insgesamt	13/128 (10,2)	11/137 (8,0)	1,26 [0,59; 2,72] p = 0,5476	1,29 [0,56; 3,00] p = 0,5474	0,02 [-0,05; 0,09] p = 0,5477
SOC - Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
PT - Insgesamt	51/128 (39,8)	40/137 (29,2)	1,36 [0,97; 1,91] p = 0,0703	1,61 [0,96; 2,68] p = 0,0690	0,11 [-0,01; 0,22] p = 0,0671
PT - COVID-19	20/128 (15,6)	18/137 (13,1)	1,19 [0,66; 2,14] p = 0,5644	1,22 [0,62; 2,44] p = 0,5643	0,02 [-0,06; 0,11] p = 0,5646
SOC - Untersuchungen					
PT - Insgesamt	19/128 (14,8)	14/137 (10,2)	1,45 [0,76; 2,77] p = 0,2580	1,53 [0,73; 3,20] p = 0,2570	0,05 [-0,03; 0,13] p = 0,2559
SOC - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
PT - Insgesamt	19/128 (14,8)	23/137 (16,8)	0,88 [0,51; 1,54] p = 0,6653	0,86 [0,45; 1,67] p = 0,6651	-0,02 [-0,11; 0,07] p = 0,6643
PT - Arthralgie	5/128 (3,9)	10/137 (7,3)	0,54 [0,19; 1,52] p = 0,2415	0,52 [0,17; 1,55] p = 0,2396	-0,03 [-0,09; 0,02] p = 0,2265
SOC - Erkrankungen des Nervensystems					
PT - Insgesamt	11/128 (8,6)	11/137 (8,0)	1,07 [0,48; 2,38] p = 0,8678	1,08 [0,45; 2,58] p = 0,8678	0,01 [-0,06; 0,07] p = 0,8679

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SOC - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
PT - Insgesamt	16/128 (12,5)	15/137 (10,9)	1,14 [0,59; 2,21] p = 0,6948	1,16 [0,55; 2,46] p = 0,6948	0,02 [-0,06; 0,09] p = 0,6951
Analysepopulation: SAS a: Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar. GLM: Generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds-Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Bei häufigen UE jeglichen Schweregrads traten in keiner SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für häufige SUE aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT gemäß Dossievorlage^a

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
PT - Insgesamt	4/128 (3,1)	8/137 (5,8)	0,54 [0,17; 1,73] p = 0,2973	0,52 [0,15; 1,77] p = 0,2958	-0,03 [-0,08; 0,02] p = 0,2825
Analysepopulation: SAS a: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar. GLM: Generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds-Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE					

Bei häufigen SUE traten in keiner SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für häufige schwere UE aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT gemäß Dossiervorlage^a

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
PT - Insgesamt	5/128 (3,9)	9/137 (6,6)	0,59 [0,20; 1,73] p = 0,3393	0,58 [0,19; 1,77] p = 0,3380	-0,03 [-0,08; 0,03] p = 0,3280
Analysepopulation: SAS a: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. RR, OR und RD basieren auf einem GLM mit Behandlung als Kovariable mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar. GLM: Generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds-Ratio; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Bei häufigen schweren UE traten in keiner SOC und PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Tabelle 4-76: Deskriptive Ergebnisse für häufige UE, die zum Therapieabbruch führten, aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT gemäß Dossiervorlage^a

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
SOC - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
PT - Insgesamt	2/128 (1,6)	4/137 (2,9)
PT - Morbus Crohn	2/128 (1,6)	4/137 (2,9)

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)
SOC - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
PT - Insgesamt	0/128 (0,0)	2/137 (1,5)
PT - Psoriasis	0/128 (0,0)	1/137 (0,7)
PT - Urtikaria	0/128 (0,0)	1/137 (0,7)
Analysepopulation: SAS a: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden. N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PT: Preferred Terms nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis		

In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts trat bei 2 Patienten (ca. 2 %) im Risankizumab-Arm und bei 4 Patienten (ca. 3 %) im Ustekinumab-Arm das PT Morbus Crohn auf, welches zum Therapieabbruch führte. In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes trat bei keinem Patienten im Risankizumab-Arm und bei 2 Patienten (ca. 2 %) im Ustekinumab-Arm ein UE auf, welches zum Therapieabbruch führte. Im Ustekinumab-Arm brach je 1 Patient (ca. 1 %) aufgrund der PT Psoriasis und Urtikaria die Therapie ab.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorliegt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²¹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie SEQUENCE gemäß den in Abschnitt 4.2.5.5 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt.

Eine detaillierte Übersicht der betrachteten Subgruppen befindet sich ebenfalls in Abschnitt 4.2.5.5.

Wenn für eine Interaktion ein p-Wert des Interaktionstests $< 0,05$ in einer Subgruppe vorliegt, werden die Subgruppenanalysen in diesem Abschnitt dargestellt und anschließend deren Belegkraft diskutiert. Subgruppenanalysen ohne einen signifikanten Interaktionstest befinden sich in Anhang 4-G. Subgruppenanalysen wurden berechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasste und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Zu beachten gilt, dass aufgrund der Vielzahl der Subgruppenanalysen auch rein zufällig 5 % der Tests einen p-Wert kleiner als 0,05 haben können, welche dann zu falsch positiven Aussagen führen können.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-77: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

SEQUENCE	Durchgeführte Subgruppenanalysen															
	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Gewicht	Herkunft/Ethnie	Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren	Kortikosteroidaufnahme zu Baseline	Immunsuppressivaeinnahme zu Baseline	CDAI zu Baseline	SF zu Baseline	AP zu Baseline	SES-CD zu Baseline	Dauer der Erkrankung zu Baseline	hs-CRP zu Baseline	FC zu Baseline	Lokalisierung des MC zu Baseline
Endpunktkategorie Endpunkt																
Klinische Remission																
CDAI klinische Remission	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Steroidfreie klinische Remission	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PRO-2 Remission	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Steroidfreiheit																
Steroide = 0 (Steroidfreiheit)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Klinisches Ansprechen/Symptomatik																
ΔCDAI 100	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PRO-2 Ansprechen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SEQUENCE	Durchgeführte Subgruppenanalysen															
Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Gewicht	Herkunft/Ethnie	Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren	Kortikosteroidaufnahme zu Baseline	Immunsuppressivaeinnahme zu Baseline	CDAI zu Baseline	SF zu Baseline	AP zu Baseline	SES-CD zu Baseline	Dauer der Erkrankung zu Baseline	hs-CRP zu Baseline	FC zu Baseline	Lokalisierung des MC zu Baseline
SF	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AP	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Mukosaheilung																
Endoskopisches Ansprechen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Endoskopische Remission	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Ulcerfreie Endoskopie	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Tiefe Remission	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Hospitalisierung																
Hospitalisierung	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SEQUENCE	Durchgeführte Subgruppenanalysen															
Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Gewicht	Herkunft/Ethnie	Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren	Kortikosteroideinnahme zu Baseline	Immunsuppressiva-einnahme zu Baseline	CDAI zu Baseline	SF zu Baseline	AP zu Baseline	SES-CD zu Baseline	Dauer der Erkrankung zu Baseline	hs-CRP zu Baseline	FC zu Baseline	Lokalisierung des MC zu Baseline
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																
SF-36	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
IBDQ	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse																
Gesamtraten (UE und UESI)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI (unterteilt nach Schweregrad)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Häufige UE nach SOC und PT (gemäß Dossievorlage)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>● A priori geplante Subgruppenanalyse/○ Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse</p> <p>AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; FC: Fäkales Calprotectin; hs-CRP: Hoch sensitives C-reaktives Protein; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MC: Morbus Crohn; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; PT: Preferred Term nach MedDRA; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form - 36; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse</p>																

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-78-Tabelle 4-80 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-78: Interaktionstest der Subgruppenanalysen aller Endpunkte für die im SAP präspezifizierten Subgruppenmerkmale aus RCT SEQUENCE (Tabelle 1 von 3)

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Geschlecht	Gewicht	Herkunft/Ethnie	Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren	Kortikosteroid-einnahme zu Baseline	Immunsuppressiva-einnahme zu Baseline
CDAI klinische Remission								
CDAI < 150	N.B.	N.B.	0,9249	0,1222	0,5512	0,0385	0,7204	0,3414
Steroidfreie klinische Remission								
Steroidfreie klinische Remission (CDAI)	0,4104	N.B.	0,7778	0,1515	0,3114	0,1272	0,8790	0,5446
Steroidfreie klinische Remission (PRO-2)	0,2766	0,0346	0,7545	0,3427	0,0769	0,0153	0,6018	0,7506
PRO-2 Remission								
PRO-2 Remission	0,0177	0,0898	0,7146	0,1913	0,0644	0,0135	0,2250	0,6331
Steroidfreiheit								
Steroide = 0 (Steroidfreiheit)	0,6968	N.B.	0,2412	0,3225	0,2862	0,1290	0,4527	N.B.
ΔCDAI 100								
Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte	N.B.	N.B.	0,8104	0,6945	0,8457	0,0575	0,3851	0,0718

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Geschlecht	Gewicht	Herkunft/Ethnie	Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren	Kortikosteroid-einnahme zu Baseline	Immunsuppressiva-einnahme zu Baseline
PRO-2 Ansprechen								
Klinisches Ansprechen PRO-2	0,1889	N.B.	0,9264	0,1874	0,4737	0,0371	0,7235	0,1530
Erweitertes klinisches Ansprechen PRO-2	0,1121	N.B.	0,9601	0,1712	0,4887	0,0630	0,7123	0,0568
Klinisches Ansprechen PRO-2 (Verringerung \geq 15 %)	0,1742	N.B.	0,5509	0,3143	0,8031	0,1447	0,3011	0,1174
SF								
SF (Verringerung \geq 15 %)	0,9057	N.B.	0,8918	0,3061	0,5649	0,2363	0,3135	0,1019
AP								
Tagesdurchschnittlicher AP Wert = 0 (Schmerzfreiheit)	0,6716	N.B.	0,0960	0,3557	0,2030	0,4091	0,2583	0,0167
AP (Verringerung \geq 15 %)	0,0383	N.B.	0,9559	0,4479	0,6733	0,0155	0,5360	0,2309
Mukosaheilung								
Endoskopisches Ansprechen	0,8536	0,7840	0,3972	0,1327	0,5259	0,2980	0,4374	0,7438
Endoskopische Remission	0,3190	0,6666	0,9576	0,2732	0,5918	0,3741	0,5538	0,3456
Ulcusfreie Endoskopie	0,3208	0,8472	0,8326	0,5892	0,3710	0,4997	0,1373	0,9895
Tiefe Remission	0,6177	0,0873	0,2329	0,3627	0,4832	0,4162	0,6901	0,8961
Hospitalisierung								
Hospitalisierungen (MC-bedingt)	0,9996	N.B.	0,8192	0,7126	0,2882	0,1112	0,8264	0,5014
Hospitalisierungen (jegliche Ursache)	N.B.	N.B.	0,4795	0,2024	0,4607	0,0964	0,7261	0,4235

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Geschlecht	Gewicht	Herkunft/Ethnie	Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren	Kortikosteroid-einnahme zu Baseline	Immunsuppressiva-einnahme zu Baseline
IBDQ								
IBDQ Gesamtscore (Verbesserung ≥ 15 %)	0,2001	0,7480	0,5795	0,0169	0,9156	0,0233	0,0540	0,7368
IBDQ Subscore Darmsymptome (Verbesserung ≥ 15 %)	0,2146	N.B.	0,4796	0,0731	0,5276	0,0566	0,3124	0,5022
IBDQ Subscore Sozialfunktion (Verbesserung ≥ 15 %)	0,2121	N.B.	0,8121	0,0677	0,9138	0,1490	0,4514	0,2591
IBDQ Subscore systemische Symptome (Verbesserung ≥ 15 %)	0,2471	0,3450	0,9582	0,1236	0,7156	0,1846	0,1609	0,7461
IBDQ Subscore emotionale Funktion (Verbesserung ≥ 15 %)	0,1292	0,1821	0,5987	0,0461	0,9547	0,0337	0,1394	0,2325
IBDQ Remission (IBDQ ≥ 170)	0,9435	0,4130	0,4634	0,7046	0,4609	0,3727	0,4737	0,4397
SF-36								
SF-36 PCS (Verbesserung ≥ 15 %)	0,4841	0,5544	0,9382	0,5436	0,9001	0,2397	0,2379	0,3211
SF-36 MCS (Verbesserung ≥ 15 %)	0,4808	0,1784	0,4004	0,5109	0,9167	0,3147	0,0619	0,8095
Verträglichkeit								
Gesamtraten für UE								
UE	0,2646	0,1376	0,4501	0,2003	0,5494	0,6833	0,5785	0,9659
SUE	0,7043	N.B.	0,1467	0,0764	0,1322	0,1077	0,6949	0,1766
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	0,6202	0,5832	0,3557	0,5698	0,3246	0,0292	0,5932	0,5336
UE, die zum Tod führten	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
UE, die zum Therapieabbruch führten	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geografische Region	Geschlecht	Gewicht	Herkunft/Ethnie	Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren	Kortikosteroid-einnahme zu Baseline	Immunsuppressiva-einnahme zu Baseline
UESI jeglichen Schweregrads	0,9420	0,6653	0,5378	0,1700	0,7525	0,9402	0,7387	0,8127
Schwerwiegende UESI	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,3245	N.B.	0,6689
<i>UESI jeglichen Schweregrads^a</i>								
Überempfindlichkeitsreaktionen	N.B.	N.B.	0,5133	0,2396	0,0489	0,9481	0,3179	0,8126
Hepatische Ereignisse	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	0,2255
<p>a: Zeilen, in denen die Interaktions-p-Werte für alle Subgruppenmerkmale N.B. oder NA sind, wurden der Übersicht halber gelöscht. Diese sind in Anhang 4-G zu finden.</p> <p>NA: Nicht berechenbar aufgrund von null Ereignissen in mindestens einem Behandlungsarm der Studie.</p> <p>N.B.: Nicht berechenbar aufgrund von Nicht-Konvergenz des Modells.</p> <p>AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn’s Disease Activity Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MACE: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse; MC: Morbus Crohn; MCS: Mental Health Component Summary Score; N: Anzahl Patienten; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs; PCS: Physical Health Component Summary Score; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAP: Statistischer Analyseplan; SF: Stuhlfrequenz; SUE: Schwerwiegendes UE; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-79: Interaktionstest der Subgruppenanalysen aller Endpunkte für die im SAP präspezifizierten Subgruppenmerkmale aus RCT SEQUENCE (Tabelle 2 von 3)

Endpunkt	CDAI zu Baseline (Median)	CDAI zu Baseline (300)	SF zu Baseline	AP zu Baseline	SES-CD zu Baseline (15)	SES-CD zu Baseline (Median)	Dauer der Erkrankung zu Baseline (Median)	Dauer der Erkrankung zu Baseline (5 Jahre)
CDAI klinische Remission								
CDAI < 150	0,9396	0,6927	0,0029	0,0385	0,3150	0,2335	0,0240	0,1312
Steroidfreie klinische Remission								
Steroidfreie klinische Remission (CDAI)	0,8525	0,5295	0,0119	0,0189	0,4348	0,2999	0,0043	0,1335
Steroidfreie klinische Remission (PRO-2)	0,6795	0,9690	0,0416	0,0741	0,4603	0,5437	0,0021	0,1635
PRO-2 Remission								
PRO-2 Remission	0,5874	0,8175	0,0123	0,0853	0,4331	0,4579	0,0059	0,1639
Steroidfreiheit								
Steroide = 0 (Steroidfreiheit)	0,9579	0,9318	0,7886	0,3763	0,7148	0,9298	0,3198	0,6067
ΔCDAI 100								
Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte	0,7004	0,5272	0,0090	0,0592	0,5587	0,3193	0,0356	0,4013
PRO-2 Ansprechen								
Klinisches Ansprechen PRO-2	0,9653	0,9209	0,0525	0,1057	0,6371	0,6783	0,0260	0,2241
Erweitertes klinisches Ansprechen PRO-2	0,8779	0,7679	0,0221	0,1132	0,9037	0,9366	0,0162	0,2072
Klinisches Ansprechen PRO-2 (Verringerung ≥ 15 %)	0,5985	0,6380	0,1127	0,0697	0,8022	0,5765	0,0583	0,3358
SF								
SF (Verringerung ≥ 15 %)	0,5595	0,9593	0,3804	0,6297	0,5742	0,6311	0,1351	0,0879

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	CDAI zu Baseline (Median)	CDAI zu Baseline (300)	SF zu Baseline	AP zu Baseline	SES-CD zu Baseline (15)	SES-CD zu Baseline (Median)	Dauer der Erkrankung zu Baseline (Median)	Dauer der Erkrankung zu Baseline (5 Jahre)
AP								
Tagesdurchschnittlicher AP Wert = 0 (Schmerzfreiheit)	0,5407	0,3898	0,8694	0,3226	0,9282	0,5909	0,9302	0,8668
AP (Verringerung ≥ 15 %)	0,8791	0,9407	0,0111	0,0982	0,5261	0,7250	0,0083	0,0392
Mukosaheilung								
Endoskopisches Ansprechen	0,7127	0,8836	0,1990	0,8242	0,0397	0,1891	0,5794	0,6866
Endoskopische Remission	0,3204	0,5167	0,1259	0,4364	0,0319	0,1072	0,9036	0,7006
Ulciusfreie Endoskopie	0,5036	0,7506	0,1978	0,4978	0,0845	0,0556	0,6950	0,7957
Tiefe Remission	0,0877	0,1624	0,1787	0,0365	0,0759	0,1138	0,9920	0,9854
Hospitalisierung								
Hospitalisierungen (MC-bedingt)	0,7325	0,7048	0,5256	0,2150	0,1582	0,4490	0,6974	0,9650
Hospitalisierungen (jegliche Ursache)	0,3845	0,1043	0,4955	0,3850	0,6092	0,9757	0,3489	0,1885
IBDQ								
IBDQ Gesamtscore (Verbesserung ≥ 15 %)	0,2882	0,5010	0,2392	0,0330	0,0507	0,1406	0,0478	0,6742
IBDQ Subscore Darmsymptome (Verbesserung ≥ 15 %)	0,8294	0,7132	0,0659	0,0239	0,1684	0,1338	0,0093	0,3589
IBDQ Subscore Sozialfunktion (Verbesserung ≥ 15 %)	0,9276	0,8014	0,0857	0,0709	0,1673	0,2506	0,0411	0,5818
IBDQ Subscore systemische Symptome (Verbesserung ≥ 15 %)	0,5105	0,5313	0,0126	0,0811	0,2201	0,2006	0,0146	0,3065
IBDQ Subscore emotionale Funktion (Verbesserung ≥ 15 %)	0,4658	0,5441	0,2677	0,1343	0,5078	0,3477	0,3226	0,6645

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	CDAI zu Baseline (Median)	CDAI zu Baseline (300)	SF zu Baseline	AP zu Baseline	SES-CD zu Baseline (15)	SES-CD zu Baseline (Median)	Dauer der Erkrankung zu Baseline (Median)	Dauer der Erkrankung zu Baseline (5 Jahre)
IBDQ Remission (IBDQ \geq 170)	0,7946	0,5366	0,5987	0,0456	0,5882	0,9462	0,1937	0,7373
SF-36								
SF-36 PCS (Verbesserung \geq 15 %)	0,7461	0,8954	0,6621	0,1998	0,3178	0,1538	0,2304	0,8529
SF-36 MCS (Verbesserung \geq 15 %)	0,6771	0,6878	0,2156	0,5913	0,4375	0,6621	0,6121	0,6064
Verträglichkeit								
Gesamtraten für UE								
UE	0,1888	0,1991	0,7410	0,1827	0,3319	0,1602	0,6113	0,4539
SUE	0,1412	0,0284	0,4025	0,3408	0,2535	0,5348	0,9729	0,4107
Schwere UE (CTCAE Grad \geq 3)	0,5217	0,2555	0,2587	0,8935	0,5749	0,5512	0,5994	0,4665
UE, die zum Tod führten	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
UE, die zum Therapieabbruch führten	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
UESI jeglichen Schweregrads	0,1531	0,2978	0,0802	0,8099	0,2186	0,6895	0,3381	0,7654
Schwerwiegende UESI	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI (CTCAE Grad \geq 3)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	CDAI zu Baseline (Median)	CDAI zu Baseline (300)	SF zu Baseline	AP zu Baseline	SES-CD zu Baseline (15)	SES-CD zu Baseline (Median)	Dauer der Erkrankung zu Baseline (Median)	Dauer der Erkrankung zu Baseline (5 Jahre)
<i>UESI jeglichen Schweregrads^a</i>								
Überempfindlichkeitsreaktionen	0,2132	0,1025	0,2175	0,7414	0,6266	0,9076	0,2299	0,4844
<p>a: Zeilen, in denen die Interaktions-p-Werte für alle Subgruppenmerkmale N.B. oder NA sind, wurden der Übersicht halber gelöscht. Diese sind in Anhang 4-G zu finden.</p> <p>NA: Nicht berechenbar aufgrund von null Ereignissen in mindestens einem Behandlungsarm der Studie.</p> <p>N.B.: Nicht berechenbar aufgrund von Nicht-Konvergenz des Modells.</p> <p>AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn’s Disease Activity Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MACE: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse; MC: Morbus Crohn; MCS: Mental Health Component Summary Score; N: Anzahl Patienten; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs; PCS: Physical Health Component Summary Score; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAP: Statistischer Analyseplan; SF: Stuhlfrequenz; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-80: Interaktionstest der Subgruppenanalysen aller Endpunkte für die im SAP präspezifizierten Subgruppenmerkmale aus RCT SEQUENCE (Tabelle 3 von 3)

Endpunkt	hs-CRP zu Baseline (5 mg/l)	hs-CRP zu Baseline (Median)	FC zu Baseline (250 mg/kg)	FC zu Baseline (Median)	Lokalisierung des MC zu Baseline
CDAI klinische Remission					
CDAI < 150	0,8279	0,6562	0,3597	0,1831	0,1535
Steroidfreie klinische Remission					
Steroidfreie klinische Remission (CDAI)	0,7962	0,6722	0,0699	0,2178	0,0777
Steroidfreie klinische Remission (PRO-2)	0,2974	0,2709	0,0655	0,5579	0,0821
PRO-2 Remission					
PRO-2 Remission	0,1580	0,1545	0,1431	0,3737	0,1054
Steroidfreiheit					
Steroide = 0 (Steroidfreiheit)	0,5019	0,7388	N.B.	0,5847	0,1477
ΔCDAI 100					
Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte	0,6900	0,7881	0,7452	0,9339	0,0246
PRO-2 Ansprechen					
Klinisches Ansprechen PRO-2	0,6749	0,4596	0,9848	0,3725	0,1928
Erweitertes klinisches Ansprechen PRO-2	0,9434	0,4051	0,8860	0,5682	0,0842
Klinisches Ansprechen PRO-2 (Verringerung ≥ 15 %)	0,7332	0,4680	0,9239	0,4936	0,1344
SF					
SF (Verringerung ≥ 15 %)	0,7713	0,4222	0,8940	0,9897	0,3468

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	hs-CRP zu Baseline (5 mg/l)	hs-CRP zu Baseline (Median)	FC zu Baseline (250 mg/kg)	FC zu Baseline (Median)	Lokalisierung des MC zu Baseline
AP					
Tagesdurchschnittlicher AP Wert = 0 (Schmerzfreiheit)	0,3687	0,3252	0,2715	0,2187	0,7746
AP (Verringerung \geq 15 %)	0,9484	0,2446	0,4950	0,4875	0,0782
Mukosaheilung					
Endoskopisches Ansprechen	0,0284	0,0068	0,0907	0,2085	0,0292
Endoskopische Remission	0,0103	0,0049	0,4480	0,3356	0,0471
Ulcusfreie Endoskopie	0,0474	0,0032	0,0535	0,0799	0,0036
Tiefe Remission	0,0289	0,1251	0,5246	0,9436	0,0981
Hospitalisierung					
Hospitalisierungen (MC-bedingt)	0,2007	0,0897	0,1720	0,0834	0,6744
Hospitalisierungen (jegliche Ursache)	0,5627	0,4522	0,5920	0,2534	0,3854
IBDQ					
IBDQ Gesamtscore (Verbesserung \geq 15 %)	0,0686	0,0533	0,1514	0,2100	0,8230
IBDQ Subscore Darmsymptome (Verbesserung \geq 15 %)	0,0893	0,0066	0,0438	0,1835	0,3482
IBDQ Subscore Sozialfunktion (Verbesserung \geq 15 %)	0,3936	0,3139	0,0924	0,1968	0,5096
IBDQ Subscore systemische Symptome (Verbesserung \geq 15 %)	0,7576	0,0685	0,5754	0,2524	0,4619
IBDQ Subscore emotionale Funktion (Verbesserung \geq 15 %)	0,3187	0,5412	0,1062	0,5103	0,8377

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	hs-CRP zu Baseline (5 mg/l)	hs-CRP zu Baseline (Median)	FC zu Baseline (250 mg/kg)	FC zu Baseline (Median)	Lokalisierung des MC zu Baseline
IBDQ Remission (IBDQ \geq 170)	0,5527	0,5402	0,5349	0,4056	0,2305
SF-36					
SF-36 PCS (Verbesserung \geq 15 %)	0,5826	0,2964	0,9859	0,7447	0,4251
SF-36 MCS (Verbesserung \geq 15 %)	0,3572	0,8219	0,9850	0,5426	0,5563
Verträglichkeit					
Gesamtraten für UE					
UE	0,7598	0,3837	0,6475	0,2105	0,9819
SUE	0,2882	0,2757	0,9961	0,2601	0,2135
Schwere UE (CTCAE Grad \geq 3)	0,2547	0,2079	0,8892	0,8379	0,1244
UE, die zum Tod führten	NA	NA	NA	NA	NA
UE, die zum Therapieabbruch führten	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
UESI jeglichen Schweregrads	0,9417	0,5601	0,3742	0,9068	0,8541
Schwerwiegende UESI	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.
Schwere UESI (CTCAE Grad \geq 3)	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.	N.B.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	hs-CRP zu Baseline (5 mg/l)	hs-CRP zu Baseline (Median)	FC zu Baseline (250 mg/kg)	FC zu Baseline (Median)	Lokalisierung des MC zu Baseline
<i>UESI jeglichen Schweregrads^a</i>					
Überempfindlichkeitsreaktionen	0,3255	0,7498	0,6927	N.B.	0,8857
<p>a: Zeilen, in denen die Interaktions-p-Werte für alle Subgruppenmerkmale N.B. oder NA sind, wurden der Übersicht halber gelöscht. Diese sind in Anhang 4-G zu finden.</p> <p>NA: Nicht berechenbar aufgrund von null Ereignissen in mindestens einem Behandlungsarm der Studie. N.B.: Nicht berechenbar aufgrund von Nicht-Konvergenz des Modells.</p> <p>AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn’s Disease Activity Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FC: Fäkales Calprotectin; hs-CRP: Hoch sensitives C-reaktives Protein; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MACE: Wichtige unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse; MC: Morbus Crohn; MCS: Mental Health Component Summary Score; N: Anzahl Patienten; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs; PCS: Physical Health Component Summary Score; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAP: Statistischer Analyseplan; SF: Stuhlfrequenz; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse</p>					

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Mortalität

Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der UE. Die entsprechenden Subgruppenanalysen werden daher in Abschnitt 4.3.1.3.2.8 dargestellt.

4.3.1.3.2.2 Klinische Remission

4.3.1.3.2.2.1 CDAI klinische Remission

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für CDAI klinische Remission zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
CDAI < 150					
<i>Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren – Interaktionswert p = 0,0385</i>					
≤ 1	57/99 (57,6)	45/100 (45,2)	1,27 [0,97; 1,68] p = 0,0833	1,65 [0,94; 2,89] p = 0,0812	0,12 [-0,01; 0,26] p = 0,0780
> 1	18/29 (62,1)	9/37 (24,3)	2,55 [1,35; 4,82] p = 0,0039	5,09 [1,76; 14,72] p = 0,0027	0,38 [0,15; 0,60] p = 0,0010

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
SF zu Baseline – Interaktionswert $p = 0,0029$					
≤ Median	37/70 (52,9)	34/68 (50,2)	1,05 [0,76; 1,46] $p = 0,7593$	1,11 [0,57; 2,17] $p = 0,7594$	0,03 [-0,14; 0,19] $p = 0,7593$
> Median	37/55 (67,3)	20/68 (29,4)	2,29 [1,52; 3,45] $p < 0,0001$	4,93 [2,29; 10,63] $p < 0,0001$	0,38 [0,21; 0,54] $p < 0,0001$
AP zu Baseline – Interaktionswert $p = 0,0385$					
≤ Median	55/88 (62,5)	34/97 (35,2)	1,77 [1,29; 2,43] $p = 0,0004$	3,07 [1,68; 5,59] $p = 0,0003$	0,27 [0,13; 0,41] $p = 0,0001$
> Median	19/37 (51,4)	20/39 (51,3)	1,00 [0,65; 1,55] $p = 0,9952$	1,00 [0,41; 2,47] $p = 0,9952$	0,00 [-0,22; 0,23] $p = 0,9952$
Dauer der Erkrankung zu Baseline – Interaktionswert $p = 0,0240$					
≤ Median	35/63 (55,6)	34/70 (48,8)	1,14 [0,82; 1,58] $p = 0,4374$	1,31 [0,66; 2,60] $p = 0,4381$	0,07 [-0,10; 0,24] $p = 0,4366$
> Median	40/65 (61,5)	20/67 (29,9)	2,06 [1,36; 3,12] $p = 0,0006$	3,76 [1,82; 7,75] $p = 0,0003$	0,32 [0,16; 0,48] $p = 0,0001$
Analysepopulation: ITT1H Analysis Set Imputation: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G. RR, OR und RD basieren auf einem nicht adjustierten GLM mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar. AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; TNF: Tumornekrosefaktor					

Für den Endpunkt CDAI klinische Remission zeigten sich potenzielle Effektmodifikationen (statistisch signifikante p-Werte des Interaktionstests, die auf mögliche Effektmodifikationen hindeuten) über mehrere Subgruppen hinweg. Die Effekte der einzelnen Kategorien weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind statistisch nicht signifikant. Da für diesen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wurde, ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, nicht möglich (Abschnitt 4.2.5.5). Daher werden die Subgruppenergebnisse als nicht fazitrelevant erachtet.

4.3.1.3.2.2 Steroidfreie klinische Remission

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für steroidfreie klinische Remission zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Steroidfreie klinische Remission (CDAI)					
<i>SF zu Baseline – Interaktionswert p = 0,0119</i>					
≤ Median	34/70 (48,6)	28/68 (41,4)	1,17 [0,81; 1,70] p = 0,4018	1,34 [0,68; 2,62] p = 0,4001	0,07 [-0,09; 0,24] p = 0,3984
> Median	34/55 (61,8)	17/68 (25,0)	2,47 [1,56; 3,92] p = 0,0001	4,86 [2,24; 10,52] p < 0,0001	0,37 [0,20; 0,53] p < 0,0001
<i>AP zu Baseline – Interaktionswert p = 0,0189</i>					
≤ Median	51/88 (58,0)	27/97 (28,0)	2,07 [1,43; 2,99] p = 0,0001	3,54 [1,92; 6,55] p < 0,0001	0,30 [0,16; 0,44] p < 0,0001
> Median	17/37 (45,9)	18/39 (46,2)	1,00 [0,61; 1,62] p = 0,9855	0,99 [0,40; 2,45] p = 0,9855	0,00 [-0,23; 0,22] p = 0,9855
<i>Dauer der Erkrankung zu Baseline – Interaktionswert p = 0,0043</i>					
≤ Median	32/63 (50,8)	31/70 (44,5)	1,14 [0,80; 1,63] p = 0,4703	1,29 [0,65; 2,55] p = 0,4709	0,06 [-0,11; 0,23] p = 0,4698
> Median	37/65 (56,9)	14/67 (20,9)	2,72 [1,63; 4,54] p = 0,0001	5,00 [2,32; 10,77] p < 0,0001	0,36 [0,21; 0,52] p < 0,0001
Steroidfreie klinische Remission (PRO-2)					
<i>Geografische Region - Interaktionswert p = 0,0346</i>					
Nordamerika	6/21 (28,6)	6/24 (25,0)	1,14 [0,43; 3,01] p = 0,7869	1,20 [0,32; 4,51] p = 0,7871	0,04 [-0,22; 0,30] p = 0,7874
Süd-/Zentralamerika	4/5 (80,0)	2/8 (25,0)	3,20 [0,89; 11,48] p = 0,0744	12,00 [0,80; 180,97] p = 0,0727	0,55 [0,09; 1,01] p = 0,0195
Westeuropa	23/44 (52,3)	11/45 (24,6)	2,13 [1,18; 3,82] p = 0,0117	3,36 [1,36; 8,28] p = 0,0085	0,28 [0,08; 0,47] p = 0,0052
Osteuropa	10/21 (47,6)	10/25 (40,0)	1,19 [0,62; 2,30] p = 0,6030	1,36 [0,42; 4,40] p = 0,6040	0,08 [-0,21; 0,36] p = 0,6031
Asien	11/20 (54,2)	15/26 (57,7)	0,94 [0,55; 1,59] p = 0,8124	0,87 [0,27; 2,83] p = 0,8130	-0,04 [-0,33; 0,26] p = 0,8128

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Andere	7/17 (41,2)	0/9 (0,0)	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA
Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren - Interaktionswert p = 0,0153					
≤ 1	47/99 (47,3)	39/100 (39,1)	1,21 [0,88; 1,67] p = 0,2437	1,40 [0,80; 2,46] p = 0,2422	0,08 [-0,06; 0,22] p = 0,2400
> 1	14/29 (48,3)	5/37 (13,5)	3,57 [1,46; 8,77] p = 0,0055	5,97 [1,82; 19,66] p = 0,0033	0,35 [0,13; 0,56] p = 0,0014
SF zu Baseline - Interaktionswert p = 0,0413					
≤ Median	33/70 (46,9)	28/68 (41,3)	1,14 [0,78; 1,66] p = 0,5080	1,26 [0,64; 2,47] p = 0,5069	0,06 [-0,11; 0,22] p = 0,5058
> Median	28/55 (50,9)	16/68 (23,5)	2,16 [1,31; 3,57] p = 0,0025	3,37 [1,56; 7,28] p = 0,0020	0,27 [0,11; 0,44] p = 0,0012
Dauer der Erkrankung zu Baseline - Interaktionswert p = 0,0021					
≤ Median	29/63 (45,8)	32/70 (45,8)	1,00 [0,69; 1,45] p = 0,9959	1,00 [0,50; 1,98] p = 0,9961	0,00 [-0,17; 0,17] p = 0,9961
> Median	32/65 (49,2)	12/67 (17,9)	2,75 [1,56; 4,86] p = 0,0005	4,44 [2,01; 9,81] p = 0,0002	0,31 [0,16; 0,47] p < 0,0001
<p>Analysepopulation: ITT1H Analysis Set</p> <p>Imputation: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.</p> <p>RR, OR und RD basieren auf einem nicht adjustierten GLM mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.</p> <p>NA: Nicht berechenbar aufgrund von null Ereignissen in mindestens einem Behandlungsarm der Studie.</p> <p>CDAI: Crohn's Disease Activity Index; GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz</p>					

Für den Endpunkt steroidfreie klinische Remission zeigten sich in beiden Operationalisierungen potenzielle Effektmodifikationen (statistisch signifikante p-Werte des Interaktionstests, die auf mögliche Effektmodifikationen hindeuten) über mehrere Subgruppen hinweg. Die Effekte der einzelnen Kategorien weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind statistisch nicht signifikant. Da für diesen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wurde, ist eine sinnvolle Interpretation, die alle

Effektmodifikationen zusammenfasst, nicht möglich (Abschnitt 4.2.5.5). Daher werden die Subgruppenergebnisse als nicht fazitrelevant erachtet.

4.3.1.3.2.2.3 PRO-2 Remission

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für PRO-2 Remission zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
PRO-2 Remission					
<i>Alter – Interaktionswert p = 0,0177</i>					
≥ 18 Jahre – < 40 Jahre	34/69 (49,0)	33/73 (45,2)	1,08 [0,76; 1,54] p = 0,6488	1,17 [0,60; 2,26] p = 0,6486	0,04 [-0,13; 0,20] p = 0,6483
≥ 40 Jahre – < 65 Jahre	26/52 (50,0)	15/53 (28,4)	1,76 [1,06; 2,92] p = 0,0291	2,52 [1,12; 5,65] p = 0,0252	0,22 [0,03; 0,40] p = 0,0205
≥ 65 Jahre	6/7 (85,7)	2/11 (18,2)	4,71 [1,30; 17,12] p = 0,0184	27,00 [1,98; 368,38] p = 0,0134	0,68 [0,33; 1,02] p = 0,0001
<i>Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren – Interaktionswert p = 0,0135</i>					
≤ 1	51/99 (51,3)	44/100 (44,1)	1,17 [0,87; 1,56] p = 0,3064	1,34 [0,77; 2,34] p = 0,3053	0,07 [-0,07; 0,21] p = 0,3036
> 1	15/29 (51,7)	6/37 (16,2)	3,19 [1,42; 7,19] p = 0,0051	5,54 [1,77; 17,27] p = 0,0032	0,36 [0,14; 0,57] p = 0,0014
<i>SF zu Baseline – Interaktionswert p = 0,0123</i>					
≤ Median	36/70 (51,2)	33/68 (48,6)	1,05 [0,75; 1,47] p = 0,7643	1,11 [0,57; 2,16] p = 0,7640	0,03 [-0,14; 0,19] p = 0,7639
> Median	30/55 (54,5)	17/68 (25,0)	2,18 [1,35; 3,52] p = 0,0014	3,60 [1,68; 7,73] p = 0,0010	0,30 [0,13; 0,46] p = 0,0005
<i>Dauer der Erkrankung zu Baseline – Interaktionswert p = 0,0059</i>					
≤ Median	31/63 (48,9)	34/70 (48,7)	1,01 [0,71; 1,43] p = 0,9750	1,01 [0,51; 2,00] p = 0,9748	0,00 [-0,17; 0,17] p = 0,9748
> Median	35/65 (53,8)	16/67 (23,9)	2,25 [1,39; 3,66] p = 0,0010	3,72 [1,77; 7,82] p = 0,0005	0,30 [0,14; 0,46] p = 0,0002

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Analysepopulation: ITT1H Analysis Set					
Imputation: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.					
RR, OR und RD basieren auf einem nicht adjustierten GLM mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.					
GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; TNF: Tumornekrosefaktor					

Für den Endpunkt PRO-2 Remission zeigten sich potenzielle Effektmodifikationen in den Subgruppen Alter, Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren, SF zu Baseline und Dauer der Erkrankung zu Baseline (Median). Die Effekte der einzelnen Kategorien weisen dieselbe Effektrichtung wie der positive Effekt zugunsten von Risankizumab in der Gesamtpopulation auf oder zeigen einen statistisch nicht signifikant, aber numerischen Vorteil für Risankizumab. Da für diesen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wurde, ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, nicht möglich (Abschnitt 4.2.5.5). Daher werden die Subgruppenergebnisse als nicht fazitrelevant erachtet.

4.3.1.3.2.3 Steroidfreiheit

Für den Endpunkt Steroidfreiheit ergaben sich in der Studie SEQUENCE keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.4 Klinisches Ansprechen /Symptomatik

4.3.1.3.2.4.1 ACDAI 100

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Δ CDAI 100 zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Verbesserung des CDAI um \geq 100 Punkte					
<i>SF zu Baseline – Interaktionswert $p = 0,0090$</i>					
\leq Median	44/70 (62,9)	38/68 (56,4)	1,12 [0,85; 1,47] $p = 0,4409$	1,31 [0,66; 2,60] $p = 0,4397$	0,06 [-0,10; 0,23] $p = 0,4384$

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
> Median	46/55 (83,6)	30/68 (44,1)	1,90 [1,42; 2,54] p < 0,0001	6,47 [2,74; 15,30] p < 0,0001	0,40 [0,24; 0,55] p < 0,0001
Dauer der Erkrankung zu Baseline – Interaktionswert p = 0,0356					
≤ Median	43/63 (68,3)	41/70 (59,0)	1,16 [0,89; 1,50] p = 0,2722	1,49 [0,73; 3,05] p = 0,2737	0,09 [-0,07; 0,26] p = 0,2692
> Median	47/65 (72,3)	27/67 (40,3)	1,79 [1,29; 2,49] p = 0,0005	3,87 [1,86; 8,03] p = 0,0003	0,32 [0,16; 0,48] p < 0,0001
Lokalisierung des MC zu Baseline – Interaktionswert p = 0,0246					
Colon	42/52 (80,8)	25/60 (41,7)	1,94 [1,40; 2,69] p < 0,0001	5,88 [2,49; 13,89] p < 0,0001	0,39 [0,23; 0,56] p < 0,0001
Ileum	9/20 (45,0)	11/24 (47,2)	0,95 [0,50; 1,83] p = 0,8863	0,91 [0,27; 3,04] p = 0,8842	-0,02 [-0,32; 0,28] p = 0,8839
Ileocolon	39/56 (69,6)	32/53 (60,4)	1,15 [0,87; 1,52] p = 0,3147	1,51 [0,68; 3,32] p = 0,3114	0,09 [-0,09; 0,27] p = 0,3088
<p>Analysepopulation: ITT1H Analysis Set Imputation: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G. RR, OR und RD basieren auf einem nicht adjustierten GLM mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar. CDAI: Crohn's Disease Activity Index; GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz</p>					

Für den Endpunkt Δ CDAI 100 zeigten sich potenzielle Effektmodifikationen in den Subgruppen SF zu Baseline, Dauer der Erkrankung zu Baseline (Median) und Lokalisierung des MC zu Baseline. Die Effekte der einzelnen Kategorien weisen fast ausschließlich dieselbe Effektrichtung wie der positive Effekt zugunsten von Risankizumab in der Gesamtpopulation auf oder sind statistisch nicht signifikant mit numerischen Vorteilen zugunsten von Risankizumab. Da für diesen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wurde, ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, nicht möglich (Abschnitt 4.2.5.5). Daher werden die Subgruppenergebnisse als nicht fazitrelevant erachtet.

4.3.1.3.2.4.2 PRO-2 Ansprechen

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für PRO-2 Ansprechen zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Klinisches Ansprechen PRO-2					
<i>Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren – Interaktionswert p = 0,0371</i>					
≤ 1	69/99 (69,7)	65/100 (65,2)	1,07 [0,88; 1,30] p = 0,5029	1,23 [0,68; 2,22] p = 0,5029	0,04 [-0,09; 0,17] p = 0,5020
> 1	20/29 (69,0)	14/37 (37,8)	1,82 [1,13; 2,94] p = 0,0142	3,65 [1,30; 10,22] p = 0,0137	0,31 [0,08; 0,54] p = 0,0079
<i>Dauer der Erkrankung zu Baseline – Interaktionswert p = 0,0260</i>					
≤ Median	41/63 (65,1)	46/70 (66,0)	0,99 [0,77; 1,26] p = 0,9072	0,96 [0,47; 1,96] p = 0,9066	-0,01 [-0,17; 0,15] p = 0,9069
> Median	48/65 (73,8)	33/67 (49,3)	1,50 [1,13; 1,99] p = 0,0050	2,91 [1,40; 6,05] p = 0,0042	0,25 [0,09; 0,41] p = 0,0027
Erweitertes klinisches Ansprechen PRO-2					
<i>SF zu Baseline – Interaktionswert p = 0,0221</i>					
≤ Median	45/70 (64,2)	42/68 (62,0)	1,04 [0,80; 1,34] p = 0,7913	1,10 [0,55; 2,20] p = 0,7914	0,02 [-0,14; 0,18] p = 0,7913
> Median	42/55 (76,4)	32/68 (47,1)	1,62 [1,21; 2,17] p = 0,0011	3,63 [1,66; 7,96] p = 0,0012	0,29 [0,13; 0,46] p = 0,0004
<i>Dauer der Erkrankung zu Baseline – Interaktionswert p = 0,0162</i>					
≤ Median	41/63 (65,0)	45/70 (64,5)	1,01 [0,78; 1,30] p = 0,9568	1,02 [0,50; 2,08] p = 0,9570	0,00 [-0,16; 0,17] p = 0,9569
> Median	46/65 (70,8)	29/67 (43,3)	1,64 [1,19; 2,24] p = 0,0023	3,17 [1,54; 6,52] p = 0,0017	0,27 [0,11; 0,44] p = 0,0009

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Analysepopulation: ITT1H Analysis Set Imputation: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G. RR, OR und RD basieren auf einem nicht adjustierten GLM mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar. AP: Abdominale Schmerzen; GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; TNF: Tumornekrosefaktor					

Für den Endpunkt PRO-2 Ansprechen mit seinen jeweiligen Operationalisierungen weisen die Effekte der einzelnen Kategorien fast ausschließlich dieselbe Effektrichtung wie der positive Effekt in der Gesamtpopulation zugunsten von Risankizumab auf oder sind statistisch nicht signifikant mit numerischen Vorteilen zugunsten von Risankizumab. Da für beide Operationalisierungen jeweils mehr als eine Effektmodifikation gefunden wurde, ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, nicht möglich (Abschnitt 4.2.5.5). Daher werden die Subgruppenergebnisse für beide Operationalisierungen als nicht fazitrelevant erachtet.

4.3.1.3.2.4.3 Stuhlfrequenz (SF)

Für den Endpunkt Stuhlfrequenz (SF) ergaben sich in der Studie SEQUENCE keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.4.4 Abdominale Schmerzen (AP)

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für AP zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Tagesdurchschnittlicher AP Wert = 0 (Schmerzfreiheit)					
Immunsuppressivaeinnahme zu Baseline – Interaktionswert p = 0,0167					
Ja	8/19 (42,1)	1/25 (4,0)	10,53 [1,44; 77,12] p = 0,0205	17,45 [1,94; 157,20] p = 0,0108	0,38 [-0,15; 0,62] p = 0,0015
Nein	27/109 (24,8)	19/112 (17,0)	1,46 [0,86; 2,47] p = 0,1571	1,61 [0,83; 3,11] p = 0,1550	0,08 [-0,03; 0,18] p = 0,1518
AP (Verringerung ≥ 15 %)					
Alter – Interaktionswert p = 0,0383					
≥ 18 Jahre – < 40 Jahre	45/69 (65,0)	45/73 (61,6)	1,05 [0,82; 1,35] p = 0,6813	1,15 [0,58; 2,29] p = 0,6813	0,03 [-0,13; 0,19] p = 0,6810
≥ 40 Jahre – < 65 Jahre	33/52 (63,5)	23/53 (44,0)	1,44 [1,00; 2,09] p = 0,0514	2,21 [1,01; 4,86] p = 0,0475	0,19 [0,01; 0,38] p = 0,0419
≥ 65 Jahre	6/7 (85,7)	3/11 (27,3)	3,14 [1,14; 8,64] p = 0,0265	16,00 [1,32; 194,62] p = 0,0296	0,58 [0,22; 0,95] p = 0,0019
Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren – Interaktionswert p = 0,0155					
≤ 1	64/99 (64,5)	59/100 (59,3)	1,09 [0,87; 1,35] p = 0,4540	1,25 [0,70; 2,21] p = 0,4536	0,05 [-0,08; 0,19] p = 0,4526
> 1	20/29 (69,0)	12/37 (32,4)	2,13 [1,26; 3,60] p = 0,0049	4,63 [1,63; 13,17] p = 0,0041	0,37 [0,14; 0,59] p = 0,0015
SF zu Baseline – Interaktionswert p = 0,0111					
≤ Median	44/70 (62,6)	42/68 (62,2)	1,01 [0,78; 1,31] p = 0,9601	1,02 [0,51; 2,03] p = 0,9603	0,00 [-0,16; 0,17] p = 0,9602
> Median	40/55 (72,7)	29/68 (42,6)	1,71 [1,24; 2,35] p = 0,0011	3,59 [1,67; 7,70] p = 0,0010	0,30 [0,13; 0,47] p = 0,0004

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Dauer der Erkrankung zu Baseline – Interaktionswert $p = 0,0083$					
≤ Median	38/63 (60,1)	43/70 (61,9)	0,97 [0,74; 1,28] $p = 0,8323$	0,93 [0,46; 1,87] $p = 0,8320$	-0,02 [-0,18; 0,15] $p = 0,8320$
> Median	46/65 (70,8)	28/67 (41,8)	1,69 [1,23; 2,34] $p = \mathbf{0,0014}$	3,37 [1,64; 6,94] $p = \mathbf{0,0010}$	0,29 [0,13; 0,45] $p = \mathbf{0,0004}$
Dauer der Erkrankung zu Baseline – Interaktionswert $p = 0,0392$					
≤ 5 Jahre	26/44 (58,7)	30/49 (61,8)	0,95 [0,68; 1,33] $p = 0,7605$	0,88 [0,38; 2,03] $p = 0,7597$	-0,03 [-0,23; 0,17] $p = 0,7598$
> 5 Jahre	58/84 (69,0)	41/88 (46,6)	1,48 [1,14; 1,93] $p = \mathbf{0,0037}$	2,56 [1,37; 4,77] $p = \mathbf{0,0032}$	0,22 [0,08; 0,37] $p = \mathbf{0,0022}$
Analysepopulation: ITT1H Analysis Set Imputation: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G. RR, OR und RD basieren auf einem nicht adjustierten GLM mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar. AP: Abdominale Schmerzen; GLM: Generalisiertes lineares Modell; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; TNF: Tumornekrosefaktor					

Für den Endpunkt AP Wert = 0 (Schmerzfreiheit) zeigte sich eine Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppe Immunsuppressivaeinnahme zu Baseline. Es zeigt sich analog zur Gesamtpopulation in beiden Subgruppen ein Vorteil zugunsten von Risankizumab, der jedoch nur in der Subgruppe der Patienten mit Immunsuppressivaeinnahme zu Baseline statistisch signifikant ist. Da diese Effektmodifikation sich in keinem weiteren Endpunkt zur Morbidität zeigt und eine medizinische Rationale fehlt, wird die mögliche Effektmodifikation als zufällig und daher nicht fazitrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt AP (Verringerung um $\geq 15\%$) zeigen sich potenzielle Effektmodifikationen in den Subgruppen Alter, Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren, SF zu Baseline sowie Dauer der Erkrankung zu Baseline (Median bzw. 5 Jahre). Die Effekte der einzelnen Kategorien weisen fast ausschließlich dieselbe Effektrichtung wie der positive Effekt zugunsten von Risankizumab in der Gesamtpopulation auf oder sind statistisch nicht signifikant mit numerischen Vorteilen zugunsten von Risankizumab. Da für die Operationalisierungen Verringerung des AP Wert $\geq 15\%$ mehr als eine Effektmodifikation gefunden wurde, ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, nicht möglich (Abschnitt 4.2.5.5). Daher werden diese Subgruppenergebnisse als nicht fazitrelevant erachtet.

4.3.1.3.2.5 Mukosaheilung

4.3.1.3.2.5.1 Endoskopisches Ansprechen

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für endoskopisches Ansprechen zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Endoskopisches Ansprechen					
SES-CD zu Baseline - Interaktionswert $p = 0,0397$					
≤ 15	33/87 (37,9)	22/88 (25,0)	1,52 [0,97; 2,38] $p = 0,0699$	1,83 [0,96; 3,51] $p = 0,0669$	0,13 [-0,01; 0,27] $p = 0,0630$
> 15	25/41 (61,4)	9/49 (18,4)	3,34 [1,76; 6,33] $p = \mathbf{0,0002}$	7,07 [2,70; 18,48] $p < \mathbf{0,0001}$	0,43 [0,24; 0,62] $p < \mathbf{0,0001}$
hs-CRP zu Baseline - Interaktionswert $p = 0,0284$					
≤ 5 mg/L	17/40 (42,5)	16/47 (34,0)	1,25 [0,73; 2,14] $p = 0,4179$	1,43 [0,60; 3,42] $p = 0,4185$	0,08 [-0,12; 0,29] $p = 0,4176$
> 5 mg/L	40/83 (48,4)	14/83 (16,9)	2,87 [1,69; 4,86] $p < \mathbf{0,0001}$	4,62 [2,25; 9,48] $p < \mathbf{0,0001}$	0,32 [0,18; 0,45] $p < \mathbf{0,0001}$
hs-CRP zu Baseline - Interaktionswert $p = 0,0068$					
≤ Median	25/61 (41,0)	21/66 (31,8)	1,29 [0,81; 2,05] $p = 0,2851$	1,49 [0,72; 3,08] $p = 0,2839$	0,09 [-0,08; 0,26] $p = 0,2818$
> Median	32/62 (51,9)	9/64 (14,1)	3,69 [1,92; 7,08] $p < \mathbf{0,0001}$	6,59 [2,78; 15,64] $p < \mathbf{0,0001}$	0,38 [0,23; 0,53] $p < \mathbf{0,0001}$
Lokalisierung des MC zu Baseline - Interaktionswert $p = 0,0292$					
Colon	33/52 (63,5)	15/60 (25,0)	2,54 [1,56; 4,12] $p = \mathbf{0,0002}$	5,21 [2,31; 11,74] $p < \mathbf{0,0001}$	0,38 [0,21; 0,56] $p < \mathbf{0,0001}$
Ileum	1/20 (5,0)	5/24 (20,8)	0,24 [0,03; 1,89] $p = 0,1752$	0,20 [0,02; 1,88] $p = 0,1589$	-0,16 [-0,35; 0,03] $p = 0,0997$
Ileocolon	24/56 (43,2)	11/53 (20,8)	2,08 [1,13; 3,81] $p = \mathbf{0,0181}$	2,90 [1,24; 6,78] $p = \mathbf{0,0142}$	0,22 [0,05; 0,39] $p = \mathbf{0,0098}$

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Analysepopulation: ITT1H Analysis Set					
Imputation: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.					
RR, OR und RD basieren auf einem nicht adjustierten GLM mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.					
GLM: Generalisiertes lineares Modell; hs-CRP: Hoch sensitives C-reaktives Protein; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease					

Für das endoskopische Ansprechen zeigten sich potenzielle Effektmodifikationen in den Subgruppen SES-CD zu Baseline (15), hs-CRP zu Baseline (5 mg/L und Median) und Lokalisierung des MC zu Baseline. Die Effekte der einzelnen Kategorien weisen fast ausschließlich dieselbe positive Effektrichtung zugunsten von Risankizumab wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf oder sind statistisch nicht signifikant mit numerischen Vorteilen zugunsten von Risankizumab. Da für das endoskopische Ansprechen mehr als eine Effektmodifikation gefunden wurde, ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, nicht möglich (Abschnitt 4.2.5.5). Daher werden diese Subgruppenergebnisse als nicht fazitrelevant erachtet.

4.3.1.3.2.5.2 Endoskopische Remission

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für endoskopische Remission zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Endoskopische Remission					
SES-CD zu Baseline - Interaktionswert $p = 0,0319$					
≤ 15	26/87 (29,9)	20/88 (22,7)	1,31 [0,80; 2,17] p = 0,2851	1,45 [0,74; 2,85] p = 0,2833	0,07 [-0,06; 0,20] p = 0,2808
> 15	12/41 (29,3)	3/49 (6,1)	4,78 [1,45; 15,80] p = 0,0103	6,34 [1,65; 24,42] p = 0,0072	0,23 [0,08; 0,39] p = 0,0033

Endpunkt	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
hs-CRP zu Baseline - Interaktionswert p = 0,0103					
≤ 5 mg/L	13/40 (32,5)	16/47 (34,0)	0,95 [0,52; 1,74] p = 0,8792	0,93 [0,38; 2,28] p = 0,8791	-0,02 [-0,21; 0,18] p = 0,8790
> 5 mg/L	23/83 (27,7)	7/83 (8,4)	3,29 [1,49; 7,24] p = 0,0031	4,16 [1,67; 10,35] p = 0,0022	0,19 [0,08; 0,31] p = 0,0009
hs-CRP zu Baseline - Interaktionswert p = 0,0049					
≤ Median	20/61 (32,8)	20/66 (30,3)	1,08 [0,65; 1,81] p = 0,7633	1,12 [0,53; 2,37] p = 0,7634	0,02 [-0,14; 0,19] p = 0,7635
> Median	16/62 (25,8)	3/64 (4,7)	5,51 [1,69; 17,96] p = 0,0047	7,07 [1,94; 25,72] p = 0,0030	0,21 [0,09; 0,33] p = 0,0006
Lokalisierung des MC zu Baseline - Interaktionswert p = 0,0471					
Colon	23/52 (44,2)	9/60 (15,0)	2,95 [1,50; 5,79] p = 0,0017	4,49 [1,84; 11,00] p = 0,0010	0,29 [0,13; 0,45] p = 0,0004
Ileum	2/20 (10,0)	5/24 (20,8)	0,48 [0,10; 2,21] p = 0,3467	0,42 [0,07; 2,46] p = 0,3375	-0,11 [-0,32; 0,10] p = 0,3097
Ileocolon	13/56 (23,2)	9/53 (17,0)	1,37 [0,64; 2,93] p = 0,4215	1,48 [0,57; 3,81] p = 0,4193	0,06 [-0,09; 0,21] p = 0,4148
<p>Analysepopulation: ITT1H Analysis Set Imputation: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G. RR, OR und RD basieren auf einem nicht adjustierten GLM mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar. GLM: Generalisiertes lineares Modell; hs-CRP: Hoch sensitives C-reaktives Protein; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease</p>					

Für die endoskopische Remission zeigten sich potenzielle Effektmodifikationen in den Subgruppen SES-CD zu Baseline (15), hs-CRP zu Baseline (5 mg/L und Median) und Lokalisierung des MC zu Baseline. Die Effekte der einzelnen Kategorien weisen fast ausschließlich dieselbe Effektrichtung wie der positive Effekt in der Gesamtpopulation zugunsten von Risankizumab auf oder sind statistisch nicht signifikant mit numerischen Vorteilen zugunsten von Risankizumab. Da für die endoskopische Remission mehr als eine

Effektmodifikation gefunden wurde, ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, nicht möglich (Abschnitt 4.2.5.5). Daher werden diese Subgruppenergebnisse als nicht fazitrelevant erachtet.

4.3.1.3.2.5.3 *Ulcusfreie Endoskopie*

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für ulcusfreie Endoskopie zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt <i>Subgruppe</i>	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Ulcusfreie Endoskopie					
<i>hs-CRP zu Baseline - Interaktionswert p = 0,0474</i>					
≤ 5 mg/L	11/40 (27,5)	12/46 (26,1)	1,05 [0,52; 2,12] p = 0,8826	1,07 [0,41; 2,80] p = 0,8826	0,01 [-0,17; 0,20] p = 0,8827
> 5 mg/L	21/83 (25,3)	7/83 (8,4)	3,00 [1,35; 6,67] p = 0,0071	3,68 [1,47; 9,22] p = 0,0055	0,17 [0,06; 0,28] p = 0,0029
<i>hs-CRP zu Baseline - Interaktionswert p = 0,0032</i>					
≤ Median	13/61 (21,3)	15/65 (23,1)	0,92 [0,48; 1,78] p = 0,8119	0,90 [0,39; 2,09] p = 0,8118	-0,02 [-0,16; 0,13] p = 0,8115
> Median	19/62 (30,6)	4/64 (6,3)	4,90 [1,77; 13,60] p = 0,0023	6,63 [2,10; 20,87] p = 0,0012	0,24 [0,11; 0,37] p = 0,0002
<i>Lokalisierung des MC zu Baseline - Interaktionswert p = 0,0036</i>					
Colon	25/52 (48,1)	8/59 (13,6)	3,55 [1,75; 7,16] p = 0,0004	5,90 [2,35; 14,85] p = 0,0002	0,35 [0,18; 0,51] p < 0,0001
Ileum	1/20 (5,0)	5/24 (20,8)	0,24 [0,03; 1,89] p = 0,1752	0,20 [0,02; 1,88] p = 0,1589	-0,16 [-0,35; 0,03] p = 0,0997
Ileocolon	7/56 (12,5)	7/53 (13,2)	0,95 [0,36; 2,52] p = 0,9121	0,94 [0,31; 2,88] p = 0,9121	-0,01 [-0,13; 0,12] p = 0,9122

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Analysepopulation: ITT1H Analysis Set					
Imputation: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.					
RR, OR und RD basieren auf einem nicht adjustierten GLM mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.					
GLM: Generalisiertes lineares Modell; hs-CRP: Hoch sensitives C-reaktives Protein; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Für die ulcusfreie Endoskopie zeigten sich potenzielle Effektmodifikationen in den Subgruppen hs-CRP zu Baseline (5 mg/L und Median) und Lokalisierung des MC zu Baseline. Die Effekte der einzelnen Kategorien weisen mehrheitlich dieselbe Effektrichtung wie der positive Effekt zugunsten von Risankizumab in der Gesamtpopulation auf oder sind statistisch nicht signifikant. Da für die ulcusfreie Endoskopie mehr als eine Effektmodifikation gefunden wurde, ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, nicht möglich (Abschnitt 4.2.5.5). Daher werden diese Subgruppenergebnisse als nicht fazitrelevant erachtet.

4.3.1.3.2.5.4 Tiefe Remission

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für tiefe Remission zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Tiefe Remission					
<i>AP zu Baseline - Interaktionswert p = 0,0365</i>					
≤ Median	22/88 (25,0)	7/97 (7,2)	3,46 [1,56; 7,71] p = 0,0023	4,29 [1,73; 10,62] p = 0,0017	0,18 [0,07; 0,28] p = 0,0008
> Median	6/37 (16,2)	7/39 (17,9)	0,90 [0,33; 2,44] p = 0,8413	0,88 [0,27; 2,93] p = 0,8412	-0,02 [-0,19; 0,15] p = 0,8409

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<i>hs-CRP zu Baseline - Interaktionswert p = 0,0289</i>					
≤ 5 mg/L	12/40 (30,0)	11/47 (23,4)	1,28 [0,64; 2,58] p = 0,4876	1,40 [0,54; 3,65] p = 0,4878	0,07 [-0,12; 0,25] p = 0,4884
> 5 mg/L	16/83 (19,3)	3/83 (3,6)	5,33 [1,61; 17,62] p = 0,0060	6,37 [1,78; 22,79] p = 0,0044	0,16 [0,06; 0,25] p = 0,0011
Analysepopulation: ITT1H Analysis Set Imputation: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G. RR, OR und RD basieren auf einem nicht adjustierten GLM mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar. AP: Abdominale Schmerzen; GLM: Generalisiertes lineares Modell; hs-CRP: Hoch sensitives C-reaktives Protein; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Für die tiefe Remission zeigten sich potenzielle Effektmodifikationen in den Subgruppen AP zu Baseline und hs-CRP zu Baseline (5 mg/L). Die Effekte der einzelnen Kategorien weisen dieselbe Effektrichtung wie der positive Effekt zugunsten von Risankizumab in der Gesamtpopulation auf oder sind statistisch nicht signifikant. Da für die tiefe Remission mehr als eine Effektmodifikation gefunden wurde, ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, nicht möglich (Abschnitt 4.2.5.5). Daher werden diese Subgruppenergebnisse als nicht fazitrelevant erachtet.

4.3.1.3.2.6 Hospitalisierung

Für den Endpunkt Hospitalisierung ergaben sich in der Studie SEQUENCE keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.2.7.1 Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für IBDQ zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
IBDQ Gesamtscore (Verbesserung \geq 15 %)					
Gewicht - Interaktionswert $p = 0,0169$					
< 60 kg	26/41 (63,4)	33/47 (70,2)	0,90 [0,67; 1,22] $p = 0,5028$	0,74 [0,30; 1,79] $p = 0,4991$	-0,07 [-0,27; 0,13] $p = 0,4989$
\geq 60 kg	54/87 (62,1)	37/90 (41,5)	1,50 [1,11; 2,01] $p = \mathbf{0,0078}$	2,31 [1,26; 4,22] $p = \mathbf{0,0068}$	0,21 [0,06; 0,35] $p = \mathbf{0,0053}$
Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren - Interaktionswert $p = 0,0233$					
\leq 1	62/99 (62,6)	59/100 (59,4)	1,05 [0,84; 1,32] $p = 0,6383$	1,15 [0,65; 2,03] $p = 0,6384$	0,03 [-0,10; 0,17] $p = 0,6380$
> 1	18/29 (62,1)	11/37 (29,7)	2,09 [1,18; 3,70] $p = \mathbf{0,0116}$	3,87 [1,38; 10,83] $p = \mathbf{0,0100}$	0,32 [0,09; 0,55] $p = \mathbf{0,0058}$
AP zu Baseline - Interaktionswert $p = 0,0330$					
\leq Median	56/88 (63,6)	43/97 (44,7)	1,42 [1,08; 1,87] $p = \mathbf{0,0112}$	2,16 [1,20; 3,91] $p = \mathbf{0,0106}$	0,19 [0,05; 0,33] $p = \mathbf{0,0087}$
> Median	23/37 (62,2)	27/39 (69,2)	0,90 [0,65; 1,25] $p = 0,5187$	0,73 [0,28; 1,89] $p = 0,5167$	-0,07 [-0,28; 0,14] $p = 0,5156$
Dauer der Erkrankung zu Baseline - Interaktionswert $p = 0,0478$					
\leq Median	37/63 (58,7)	41/70 (59,1)	0,99 [0,75; 1,32] $p = 0,9664$	0,98 [0,49; 1,97] $p = 0,9659$	0,00 [-0,17; 0,16] $p = 0,9660$
> Median	43/65 (66,2)	29/67 (43,3)	1,53 [1,10; 2,11] $p = \mathbf{0,0104}$	2,56 [1,27; 5,19] $p = \mathbf{0,0090}$	0,23 [0,06; 0,39] $p = \mathbf{0,0067}$

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
IBDQ Subscore Darmsymptome (Verbesserung ≥ 15 %)					
AP zu Baseline - Interaktionswert $p = 0,0239$					
\leq Median	64/88 (72,7)	50/97 (51,0)	1,43 [1,13; 1,80] $p = \mathbf{0,0030}$	2,56 [1,38; 4,74] $p = \mathbf{0,0028}$	0,22 [0,08; 0,35] $p = \mathbf{0,0019}$
$>$ Median	23/37 (62,2)	27/39 (69,2)	0,90 [0,65; 1,25] $p = 0,5187$	0,73 [0,28; 1,89] $p = 0,5167$	-0,07 [-0,28; 0,14] $p = 0,5156$
Dauer der Erkrankung zu Baseline - Interaktionswert $p = 0,0093$					
\leq Median	39/63 (61,9)	45/70 (63,6)	0,97 [0,75; 1,27] $p = 0,8438$	0,93 [0,46; 1,89] $p = 0,8430$	-0,02 [-0,18; 0,15] $p = 0,8433$
$>$ Median	50/65 (76,9)	32/67 (47,8)	1,61 [1,21; 2,14] $p = \mathbf{0,0010}$	3,65 [1,72; 7,72] $p = \mathbf{0,0007}$	0,29 [0,13; 0,45] $p = \mathbf{0,0003}$
hs-CRP zu Baseline - Interaktionswert $p = 0,0066$					
\leq Median	47/61 (77,0)	32/66 (48,5)	1,59 [1,20; 2,11] $p = \mathbf{0,0014}$	3,57 [1,66; 7,69] $p = \mathbf{0,0012}$	0,29 [0,13; 0,45] $p = \mathbf{0,0005}$
$>$ Median	40/62 (64,5)	44/64 (68,0)	0,95 [0,74; 1,22] $p = 0,6841$	0,86 [0,41; 1,80] $p = 0,6831$	-0,03 [-0,20; 0,13] $p = 0,6832$
Calprotectin zu Baseline - Interaktionswert $p = 0,0438$					
≤ 250 mg/kg	14/18 (77,8)	9/22 (40,9)	1,90 [1,09; 3,33] $p = \mathbf{0,0244}$	5,06 [1,25; 20,48] $p = \mathbf{0,0232}$	0,37 [0,09; 0,65] $p = \mathbf{0,0102}$
> 250 mg/kg	58/86 (67,4)	56/88 (63,6)	1,06 [0,85; 1,31] $p = 0,5976$	1,18 [0,63; 2,21] $p = 0,5976$	0,04 [-0,10; 0,18] $p = 0,5971$
IBDQ Subscore Sozialfunktion (Verbesserung ≥ 15 %)					
Dauer der Erkrankung zu Baseline - Interaktionswert $p = 0,0411$					
\leq Median	42/63 (66,3)	43/70 (62,1)	1,07 [0,83; 1,38] $p = 0,6110$	1,20 [0,59; 2,46] $p = 0,6119$	0,04 [-0,12; 0,21] $p = 0,6109$
$>$ Median	42/65 (64,6)	26/67 (38,8)	1,67 [1,17; 2,36] $p = \mathbf{0,0043}$	2,88 [1,42; 5,84] $p = \mathbf{0,0034}$	0,26 [0,09; 0,42] $p = \mathbf{0,0021}$

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
IBDQ Subscore systemische Symptome (Verbesserung ≥ 15 %)					
<i>SF zu Baseline - Interaktionswert $p = 0,0126$</i>					
\leq Median	39/70 (55,7)	44/68 (64,0)	0,87 [0,66; 1,15] p = 0,3261	0,71 [0,36; 1,41] p = 0,3254	-0,08 [-0,25; 0,08] p = 0,3227
$>$ Median	38/55 (69,1)	32/68 (47,1)	1,47 [1,08; 2,00] p = 0,0145	2,51 [1,19; 5,29] p = 0,0152	0,22 [0,05; 0,39] p = 0,0112
<i>Dauer der Erkrankung zu Baseline - Interaktionswert $p = 0,0146$</i>					
\leq Median	33/63 (52,4)	44/70 (62,1)	0,84 [0,63; 1,14] p = 0,2629	0,67 [0,33; 1,34] p = 0,2581	-0,10 [-0,27; 0,07] p = 0,2556
$>$ Median	44/65 (67,7)	32/67 (47,8)	1,42 [1,05; 1,92] p = 0,0234	2,29 [1,13; 4,65] p = 0,0215	0,20 [0,03; 0,36] p = 0,0179
IBDQ Subscore emotionale Funktion (Verbesserung ≥ 15 %)					
<i>Gewicht - Interaktionswert $p = 0,0461$</i>					
< 60 kg	22/41 (53,6)	29/47 (61,7)	0,87 [0,60; 1,25] p = 0,4465	0,72 [0,31; 1,68] p = 0,4422	-0,08 [-0,29; 0,13] p = 0,4409
≥ 60 kg	46/87 (52,9)	33/90 (37,1)	1,43 [1,02; 2,00] p = 0,0381	1,90 [1,04; 3,48] p = 0,0360	0,16 [0,01; 0,30] p = 0,0329
<i>Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren - Interaktionswert $p = 0,0337$</i>					
≤ 1	52/99 (52,5)	52/100 (52,4)	1,00 [0,77; 1,31] p = 0,9858	1,01 [0,58; 1,76] p = 0,9860	0,00 [-0,14; 0,14] p = 0,9860
> 1	16/29 (55,2)	10/37 (27,0)	2,04 [1,10; 3,81] p = 0,0247	3,32 [1,19; 9,31] p = 0,0224	0,28 [0,05; 0,51] p = 0,0168
IBDQ Remission (IBDQ ≥ 170)					
<i>AP zu Baseline - Interaktionswert $p = 0,0456$</i>					
\leq Median	48/88 (54,5)	21/97 (21,6)	2,52 [1,65; 3,85] p < 0,0001	4,34 [2,29; 8,24] p < 0,0001	0,33 [0,20; 0,46] p < 0,0001
$>$ Median	18/37 (48,6)	15/39 (38,5)	1,26 [0,75; 2,12] p = 0,3730	1,52 [0,61; 3,77] p = 0,3714	0,10 [-0,12; 0,32] p = 0,3683

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
<p>Analysepopulation: ITT1H Analysis Set</p> <p>Imputation: NRI-MI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs in Anhang 4-G.</p> <p>RR, OR und RD basieren auf einem nicht adjustierten GLM mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR größer Eins bzw. eine RD größer Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar.</p> <p>AP: Abdominale Schmerzen; GLM: Generalisiertes lineares Modell; hs-CRP: Hoch sensitives C-reaktives Protein; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MI: Multiple Imputation; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NRI: Non-Responder-Imputation; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; TNF: Tumornekrosefaktor</p>					

Für den Endpunkt IBDQ mit seinen jeweiligen Operationalisierungen weisen die Effekte der einzelnen Kategorien mehrheitlich dieselbe Effektrichtung wie der positive Effekt zugunsten von Risankizumab in der Gesamtpopulation auf oder sind statistisch nicht signifikant. Da für die Operationalisierungen IBDQ Gesamtscore, IBDQ Subscore Darmsymptome, IBDQ Subscore systemische Symptome und IBDQ Subscore emotionale Funktion mehr als eine Effektmodifikation gefunden wurde, ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, nicht möglich (Abschnitt 4.2.5.5). Daher werden diese Subgruppenergebnisse als nicht fazitrelevant erachtet. Für die Operationalisierungen IBDQ Subscore Sozialfunktion sowie IBDQ Remission (IBDQ ≥ 170) zeigte sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Merkmals Gewicht (Subscore Sozialfunktion) bzw. AP zu Baseline (IBDQ ≥ 170). Es ergibt sich analog zur Gesamtpopulation in jeweils beiden Subgruppen ein Vorteil zugunsten von Risankizumab, der jedoch jeweils nur in einer der Subgruppen statistisch signifikant ist. Da diese Effektmodifikationen sich in keinem weiteren Endpunkt zur Morbidität zeigen und eine medizinische Rationale fehlt, werden die möglichen Effektmodifikationen als zufällig und daher nicht fazitrelevant eingestuft.

4.3.1.3.2.7.2 Short Form - 36 (SF-36)

Für den Endpunkt SF-36 ergaben sich in der Studie SEQUENCE keine Effektmodifikationen.

4.3.1.3.2.8 Verträglichkeit

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für Gesamtraten für UE zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
SUE					
<i>CDAI zu Baseline - Interaktionswert p = 0,0284</i>					
≤ 300	1/57 (1,8)	8/65 (12,3)	0,14 [0,02; 1,11] p = 0,0623	0,13 [0,02; 1,05] p = 0,0556	-0,11 [-0,19; -0,02] p = 0,0172
> 300	9/68 (13,2)	8/71 (11,3)	1,17 [0,48; 2,87] p = 0,7237	1,20 [0,43; 3,32] p = 0,7236	0,02 [-0,09; 0,13] p = 0,7237
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)					
<i>Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren - Interaktionswert p = 0,0292</i>					
≤ 1	17/99 (17,2)	16/100 (16,0)	1,07 [0,58; 2,00] p = 0,8242	1,09 [0,52; 2,30] p = 0,8242	0,01 [-0,09; 0,12] p = 0,8242
> 1	0/29 (0,0)	4/37 (10,8)	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA	NA [NA; NA] p = NA
Analysepopulation: SAS RR, OR und RD basieren auf einem nicht adjustierten GLM mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar. NA: Nicht berechenbar aufgrund von null Ereignissen in mindestens einem Behandlungsarm der Studie. CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GLM: Generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes UE; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis					

In den Gesamtraten der SUE in der Subgruppe CDAI zu Baseline und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) in der Subgruppe Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren traten numerische, aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für UESI aller Schweregrade zu Woche 24 aus RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab vs. Ustekinumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95 %-KI] p-Wert	OR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Überempfindlichkeitsreaktionen					
<i>Herkunft/Ethnie - Interaktionswert p = 0,0489</i>					
Weiß	9/103 (8,7)	12/104 (11,5)	0,76 [0,33; 1,72] p = 0,5065	0,73 [0,30; 1,83] p = 0,5058	-0,03 [-0,11; 0,05] p = 0,5039
Nicht-weiß	2/25 (8,0)	0/33 (0,0)	NA [NA.; NA] p = NA	NA [NA.; NA] p = NA	NA [NA.; NA] p = NA
Analysepopulation: SAS RR, OR und RD basieren auf einem nicht adjustierten GLM mit einem Logit-Link für die Berechnung des OR, mit einem Log-Link für die Berechnung des RR bzw. mit der natürlichen Link-Funktion für die Berechnung der RD. Ein RR und OR kleiner Eins bzw. eine RD kleiner Null stellen einen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab dar. NA: Nicht berechenbar aufgrund von null Ereignissen in mindestens einem Behandlungsarm der Studie. GLM: Generalisiertes lineares Modell; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; OR: Odds-Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; UESI: UE von speziellem Interesse					

In den UESI aller Schweregrade traten hinsichtlich der Überempfindlichkeitsreaktionen in der Subgruppe Herkunft/Ethnie numerische, aber keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

In der Studie SEQUENCE traten im vorgelegten Datenschnitt zu Woche 24 in fast allen patientenrelevanten Endpunkten Effektmodifikationen auf. In den meisten Fällen wurde je Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden, sodass eine sinnvolle Interpretation, die jeweils alle Effektmodifikationen zusammenfasst, nicht möglich war. Über alle Endpunkte hinweg zeigt sich ein heterogenes Muster, aber in fast allen Subgruppen zeigen sich weiterhin mindestens numerische Vorteile von Risankizumab. Zudem ist hervorzuheben, dass in keiner der untersuchten Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ustekinumab identifiziert werden konnte und die Subgruppenergebnisse damit alle das insgesamt positive Bild von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab unterstreichen. Ergänzend wird noch darauf hingewiesen, dass der vorliegende Datenschnitt, der bisher nur 50 % der randomisierten Patienten umfasst, für belastbare Aussagen basierend auf den Subgruppenanalysen nicht geeignet ist.

Zusammenfassend haben die umfangreich vorgelegten Subgruppenanalysen daher keinen Einfluss auf das Fazit der Nutzenbewertung.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Quelle
SEQUENCE (M20-259)	Studienbericht (Woche 24 Interimsreport 1) (117) Protokoll (42) Statistische Analyseplan (129) Studienregistereinträge (114-116) Zusatzanalysen (130)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-95: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-103: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Fragestellung 1 (Population A; Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen)

Für Fragestellung 1 liegt keine direkt zur ZVT vergleichende Studie vor. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlung mit Risankizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, wird anhand der bestverfügbaren Evidenz in Form von placebokontrollierten RCT in Abschnitt 4.4.2 ergänzend dargestellt. Diese Studien entsprechen nicht den Anforderungen des G-BA und ein Zusatznutzen für Fragestellung 1 wurde daher nicht abgeleitet.

Fragestellung 2 (Population B; Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen)

Für Fragestellung 2 liegt eine direkt vergleichende RCT gegenüber Ustekinumab vor.

Evidenzstufe

Die vorliegende Studie SEQUENCE, die zur Beantwortung der Fragestellung 2 im Dossier verwendet wird, ist eine randomisierte, parallele, multizentrische, offene (mit einer verblindeten Berechnung bzw. Bewertung hinsichtlich CDAI und SES-CD) aktivkontrollierte Phase-III-Studie der Evidenzstufe Ib (nach § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO des G-BA). Die Intervention im Vergleichsarm entspricht der vom G-BA festgelegten ZVT Ustekinumab. Somit erfolgt ein direkter Vergleich von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Studienqualität

Die Studie SEQUENCE wurde bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem MC, die auf einen TNF-Inhibitoren unzureichend angesprochen haben, durchgeführt.

Insgesamt wurden 527 Patienten in der Studie SEQUENCE in einem Verhältnis 1:1 in die zwei Behandlungsarme randomisiert (Risankizumab: N = 265; Ustekinumab: N = 262). Zum Zeitpunkt des Interim Lock 1 (13. Juli 2022) hatten 265 Patienten Woche 24 erreicht oder die Studie vorzeitig abgebrochen (Risankizumab: N = 128; Ustekinumab: N = 137) und gehen somit in die Analyse ein (ITT1H-Population). Die Zuteilung erfolgte durch ein IRT, wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung gegeben war. Die Randomisierung erfolgte dabei stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1 , > 1) und der Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein).

Patienten und Prüfarzte waren in der Studie nicht verblindet. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen patientenindividuellen Dosierungen, die sich insbesondere in der Induktionsphase deutlich zwischen den beiden Studienarmen unterschieden haben (Tabelle 4-15), nicht möglich. Es fand jedoch für den SES-CD eine verblindete zentrale Bewertung der Wirksamkeit statt, sowie eine verblindete Berechnung des CDAI. Endpunkte wurden gemäß dem SAP erhoben und berichtet. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet und sind somit nicht ergebnisgesteuert. Daher kann insgesamt von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung ausgegangen werden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene hindeuten. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie SEQUENCE als niedrig bewertet. Der Einfluss der Verblindung unterscheidet sich zwischen den Endpunkten, sodass eine mögliche Verzerrung auf Endpunktebene behandelt wird. Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen der Studie ist zusammenfassend als sehr hoch anzusehen.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des präspezifizierten 50 %-Datenschnitts zu Woche 24 (Interim Lock 1) präsentiert. Dieser Zeitpunkt entspricht den Anforderungen des G-BA, bezüglich des Auswertzeitpunkts bei chronischen Erkrankungen mindestens 24 Wochen zu beobachten und wurde im Rahmen des Beratungsgesprächs vom G-BA als geeignet bestätigt.

Validität herangezogener Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden Daten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Die Erhebung der Mortalität erfolgte im Rahmen der Erhebung der Verträglichkeit. Für die Operationalisierung der entsprechenden Kategorien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet. Die untersuchten Endpunkte wurden mittels krankheitsspezifischer Instrumente erhoben und gemäß ITT-Prinzip ausgewertet. Ein hohes Verzerrungspotenzial konnte für alle subjektiv erhobenen Endpunkte der Morbidität (Ausnahme Hospitalisierung) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund des offenen Studiendesigns bzw. des Anteils fehlender Werte von über 10 % nicht ausgeschlossen werden.

Fehlende Werte wurden in Responder-Analysen mittels Non-Responder-Imputation unter Einbindung von Multipler Imputation (NRI-MI) gewertet. Bei metrischen Auswertungen wurden alle beobachteten Werte in einem geeigneten Modell berücksichtigt. Da die Verwendung einer Ersetzungsstrategie Unsicherheit birgt, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, wenn mehr als 10 % fehlende Werte vorlagen. Bei konsistenten Ergebnissen wird für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei denen die mögliche Verzerrung maßgeblich im hohen Anteil an fehlenden Werten begründet ist, jeweils ein Hinweis für die Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen beansprucht. Falls das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse nicht bestätigt, wurde für diese Endpunkte ein Anhaltspunkt für die Aussagesicherheit der Ergebnisse beansprucht.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit werden die UE mittels Häufigkeiten und RR analysiert, da keine relevanten Unterschiede in der Behandlungsdauer vorliegen. Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Verträglichkeit aufgrund der fehlenden Verblindung mit Ausnahme der SUE, schweren UE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten als hoch eingestuft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Hintergrund

Risankizumab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (1).

MC zählt zu den CED und belastet Patienten nicht nur physisch durch AP, Diarrhö, Gewichtsverlust und Fatigue (3, 4, 6, 48), sondern beeinträchtigt auch die Lebensqualität, das soziale und psychische Wohlergehen der Betroffenen, sowie die Fähigkeit den Lebensalltag zu bewältigen stark (7).

Der Bedarf an neuen hochwirksamen Therapien mit gutem Nebenwirkungsprofil für Patienten mit ist CED hoch (131). Eine MC-Therapie soll neben der Symptomkontrolle auch die Progression der Erkrankung langfristig aufhalten sowie Schädigungen des Darms verhindern (10, 11). Langfristige Therapieziele der verschiedenen Leitlinien umfassen die klinische Remission, Steroidfreiheit, Normalisierung der Lebensqualität und Mukosaheilung (3, 15, 17, 18). Die Mukosaheilung wird auch von der S3-Leitlinie hervorgehoben, da eine Heilung der Mukosa mit geringeren Raten von Hospitalisierungen und Operationen sowie einer verminderten Schubhäufigkeit und verbesserten Lebensqualität einhergeht (12-14).

Die Zulassung von Risankizumab trägt aufgrund eines neuen Wirkprinzips (IL-23-Inhibitor) maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC bei. Anhand klinischer Studien der Phase-III wurde gezeigt, dass Risankizumab für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC eine hocheffektive und gut verträgliche Therapie ist (66, 132). So wurde unter der Therapie mit Risankizumab eine anhaltende Kontrolle der Erkrankung (sowohl klinische als auch endoskopische Remission) erzielt (66).

Basierend auf der von der Europäischen Kommission zugelassenen Indikation für Risankizumab wurden für das vorliegende Dossier vom G-BA zwei Fragestellungen definiert (Tabelle 4-105).

Tabelle 4-105: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	ZVT
Gesamtpopulation (Zielpopulation)			
Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen			
Population A			
1	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	Risankizumab	TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)
Population B			
2	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	Risankizumab	TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)
MC: Morbus Crohn; TNF: Tumornekrosefaktor; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Für Fragestellung 1 (Population A; Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen) wurde keine Evidenz für einen direkten Vergleich zur ZVT identifiziert. Ein Zusatznutzen wird daher nicht beansprucht. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Risankizumab für Population A wird nachfolgend auf Basis der placebokontrollierten Zulassungsstudien ADVANCE und FORTIFY zusammengefasst. Für Fragestellung 2 (Population B; Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen) liegt mit der Studie SEQUENCE Evidenz für einen direkten Vergleich zur ZVT Ustekinumab vor, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Fragestellung 1: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (Population A)

Bei den Studien ADVANCE und FORTIFY handelt es sich um randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab als Induktions- (ADVANCE) und Erhaltungstherapie (FORTIFY) untersucht wurden. In die Studie FORTIFY wurden Patienten mit klinischem Ansprechen auf eine Induktionstherapie mit Risankizumab aus den Studien ADVANCE und der randomisierten, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie

MOTIVATE eingeschlossen. Bei allen drei Studien handelt es sich um Zulassungsstudien. In die Studie MOTIVATE wurden nur bioerfahrene Patienten eingeschlossen. In die Studien ADVANCE und FORTIFY wurden sowohl Patienten eingeschlossen, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben (bionative Patienten), als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorherige Biologikatherapie angesprochen haben (bioerfahrene Patienten). Die Studienpopulation der bionativen Patienten entspricht dabei der Fragestellung 1 (Population A). Zu den bionativen Patienten in den Studien ADVANCE und FORTIFY wurden auch Patienten gezählt, die zuvor ein Biologikum erhalten haben und die Therapie aus anderen Gründen, wie unzureichendes Ansprechen oder Intoleranz, abgesetzt haben. In der Studie ADVANCE trifft dies auf 16 von 141 Patienten im Risankizumab-Arm (600 mg i.v.) zu sowie auf 17 von 140 Patienten im Risankizumab-Arm (1.200 mg i.v.) und auf 12 von 78 Patienten im Placebo-Arm. In der Studie FORTIFY betrifft dies 3 von 39 Patienten im Risankizumab-Arm (360 mg s.c.) und 0 von 41 Patienten im Placebo Arm. Da kein direkter Vergleich gegenüber der ZVT vorliegt, werden die Ergebnisse der Studien ADVANCE und FORTIFY ergänzend zusammengefasst, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab in Population A darzustellen. Ein Zusatznutzen in Population A wird nicht beansprucht.

In den Studien ADVANCE und FORTIFY wurden patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit erhoben.

Anhand dieser beiden Zulassungsstudien wurde belegt, dass Risankizumab für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC sowohl in der Induktions- als auch Erhaltungstherapie eine wirksame und allgemein gut verträgliche Therapie ist. Bei der Gesamtpopulation (bionative und -erfahrene Patienten) sowie bei bionativen Patienten (Population A) wurde unter der Therapie mit Risankizumab in den primären Therapiezielen klinische Remission und Mukosaheilung eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung gegenüber Placebo erreicht (66, 132). Zudem konnte in der Gesamtpopulation eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben anhand des IBDQ und SF-36) gegenüber Placebo erzielt werden (96). Risankizumab zeigte sowohl für bionative als auch -erfahrene Patienten ein gut charakterisiertes Sicherheitsprofil und war allgemein gut verträglich (66, 132).

Risankizumab ist für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, eine wirksame und gut verträgliche Therapie.

Fragestellung 2: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (Population B)

Für Fragestellung 2 (Population B) wird der Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab auf Basis der direkt vergleichenden Studie SEQUENCE²² für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, abgeleitet.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Risankizumab wurden die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Tabelle 4-106 fasst die Ergebnisse und den daraus abgeleiteten Zusatznutzen aus der Studie SEQUENCE für Population B zusammen.

Tabelle 4-106: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 24 und resultierender Zusatznutzen für die RCT SEQUENCE

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer: Risankizumab versus Ustekinumab [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	Risankizumab	Ustekinumab			
Klinische Remission					
<i>CDAI klinische Remission</i>					
CDAI < 150	75/128 (58,6)	54/137 (39,5)	RR: 1,44 [1,12; 1,87] p = 0,0048	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
<i>Steroidfreie klinische Remission</i>					
Steroidfreie klinische Remission (CDAI)	69/128 (53,9)	45/137 (33,0)	RR: 1,60 [1,20; 2,13] p = 0,0015		
Steroidfreie klinische Remission (PRO-2)	61/128 (47,5)	44/137 (32,2)	RR: 1,41 [1,04; 1,91] p = 0,0274		
<i>PRO-2 Remission</i>					
PRO-2 Remission	66/128 (51,4)	50/137 (36,5)	RR: 1,35 [1,02; 1,78] p = 0,0361		
Steroidfreiheit					
Steroide = 0 (Steroidfreiheit)	120/128 (93,8)	108/137 (78,8)	RR: 1,14 [1,04; 1,25] p = 0,0072	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	

²² In der Studie SEQUENCE wurde Ustekinumab mit einer Erhaltungsdosis von 90 mg alle 8 Wochen verabreicht. Die möglichen Dosierungen für Ustekinumab sind gemäß deutscher Fachinformation 90 mg alle 12 Wochen und 90 mg alle 8 Wochen (118). Die Dosierung von 90 mg alle 8 Wochen entspricht dem Versorgungsstandard in Deutschland und ist zudem die effektivere Dosierung (Abschnitt 4.3.1.2.1 Abschnitt Studiendesign).

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer: Risankizumab versus Ustekinumab [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	Risankizumab	Ustekinumab			
Klinisches Ansprechen/Symptomatik					
ACDAI 100					
Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte	90/128 (70,3)	68/137 (49,9)	RR: 1,35 [1,10; 1,66] p = 0,0035	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Ergänzend: Veränderung des CDAI gegenüber Baseline	104	101	MWD: -43,21 [-65,06; -21,36] p = 0,0001 Hedges' g: -0,48 [-0,76; -0,202] p = 0,0007		
PRO-2 Ansprechen					
Klinisches Ansprechen PRO-2	89/128 (69,5)	79/137 (57,8)	RR: 1,15 [0,96; 1,38] p = 0,1324		
Erweitertes klinisches Ansprechen PRO-2	87/128 (67,9)	74/137 (54,1)	RR: 1,20 [0,99; 1,45] p = 0,0660		
Klinisches Ansprechen PRO-2 (Verringerung ≥ 15 %)	87/128 (67,9)	68/137 (49,7)	RR: 1,33 [1,08; 1,63] p = 0,0079		
Ergänzend: Veränderung des PRO-2 gegenüber Baseline	101	100	MWD: -4,00 [-5,84; -2,15] p < 0,0001 Hedges' g: -0,53 [-0,81; -0,25] p = 0,0002		
Stuhlfrequenz (SF)					
SF (Verringerung ≥ 15 %)	72/128 (56,1)	47/137 (34,4)	RR: 1,62 [1,22; 2,14] p = 0,0008		
Abdominale Schmerzen (AP)					
Tagesdurchschnittlicher AP Wert = 0 (Schmerzfreiheit)	35/128 (27,3)	20/137 (14,6)	RR: 1,87 [1,14; 3,06] p = 0,0130		
AP (Verringerung ≥ 15 %)	84/128 (65,5)	71/137 (52,0)	RR: 1,20 [0,98; 1,48] p = 0,0795		

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer: Risankizumab versus Ustekinumab [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risankizumab	Ustekinumab		
Mukosaheilung				
Endoskopisches Ansprechen	58/128 (45,4)	31/137 (22,6)	RR: 1,96 [1,37; 2,81] p = 0,0002	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Endoskopische Remission	38/128 (29,7)	23/137 (16,8)	RR: 1,75 [1,10; 2,77] p = 0,0173	
Ulcusfreie Endoskopie	33/128 (25,8)	20/136 (14,7)	RR: 1,78 [1,08; 2,94] p = 0,0239	
Tiefe Remission	29/128 (22,7)	14/137 (10,2)	RR: 2,23 [1,23; 4,03] p = 0,0082	
Hospitalisierung				
Hospitalisierungen (MC-bedingt)	4/128 (3,1)	8/137 (5,8)	RR: 0,54 [0,17; 1,75] p = 0,3037	Zusatznutzen nicht belegt
Hospitalisierungen (jegliche Ursache)	8/128 (6,3)	13/137 (9,5)	RR: 0,65 [0,28; 1,52] p = 0,3227	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)</i>				
IBDQ Gesamtscore (Verbesserung ≥ 15 %)	80/128 (62,5)	70/137 (51,4)	RR: 1,17 [0,94; 1,46] p = 0,1547	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Ergänzend: Veränderung des IBDQ Gesamtscores gegenüber Baseline	106	105	MWD: 14,61 [6,86; 22,35] p = 0,0003 Hedges' g: 0,46 [0,19; 0,74] p = 0,0009	
IBDQ Subscores Darmsymptome (Verbesserung ≥ 15 %)	89/128 (69,5)	77/137 (55,8)	RR: 1,23 [1,01; 1,49] p = 0,0421	
Ergänzend: Veränderung des IBDQ Subscores Darmsymptome gegenüber Baseline	106	105	MWD: 4,70 [2,30; 7,10] p = 0,0002 Hedges' g: 0,48 [0,203; 0,75] p = 0,0006	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer: Risankizumab versus Ustekinumab [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risankizumab	Ustekinumab		
IBDQ Subscores Sozialfunktion (Verbesserung ≥ 15 %)	84/128 (65,5)	69/137 (50,7)	RR: 1,25 [1,02; 1,54] p = 0,0356	
Ergänzend: Veränderung des IBDQ Subscores Sozialfunktion gegenüber Baseline	106	105	MWD: 2,88 [1,31; 4,44] p = 0,0004 Hedges' g: 0,45 [0,18; 0,72] p = 0,0013	
IBDQ Subscores systemische Symptome (Verbesserung ≥ 15 %)	77/128 (60,2)	76/137 (55,1)	RR: 1,07 [0,87; 1,32] p = 0,5238	
Ergänzend: Veränderung des IBDQ Subscores systemische Symptome gegenüber Baseline	106	105	MWD: 2,06 [0,65; 3,47] p = 0,0044 Hedges' g: 0,36 [0,09; 0,63] p = 0,0098	
IBDQ Subscores emotionale Funktion (Verbesserung ≥ 15 %)	68/128 (53,1)	62/137 (45,5)	RR: 1,14 [0,89; 1,47] p = 0,3037	
Ergänzend: Veränderung des IBDQ Subscores emotionale Funktion gegenüber Baseline	106	105	MWD: 5,01 [1,83; 8,20] p = 0,0022 Hedges' g: 0,39 [0,11; 0,66] p = 0,0054	
IBDQ Remission (IBDQ ≥ 170)	68/128 (53,1)	36/137 (26,3)	RR: 1,96 [1,41; 2,71] p < 0,0001	
Short Form – 36 (SF-36)				
SF-36 PCS (Verbesserung ≥ 15 %)	31/128 (24,6)	20/137 (14,6)	RR: 1,69 [1,02; 2,80] p = 0,0435	
Ergänzend: Veränderung des SF-36 PCS gegenüber Baseline	104	107	MWD: 3,33 [1,51; 5,16] p = 0,0004 Hedges' g: 0,45 [0,18; 0,72] p = 0,0012	
SF-36 MCS (Verbesserung ≥ 15 %)	25/128 (19,6)	23/137 (17,0)	RR: 1,12 [0,67; 1,87] p = 0,6747	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer: Risankizumab versus Ustekinumab [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risankizumab	Ustekinumab		
Ergänzend: Veränderung des SF-36 MCS gegenüber Baseline	104	107	MWD: 0,84 [-1,62; 3,30] p = 0,5034	
Verträglichkeit				
Gesamtraten				
UE	97/128 (75,8)	95/137 (69,3)	RR: 1,09 [0,94; 1,27] p = 0,2406	Zusatznutzen/ Schaden nicht belegt
SUE	10/128 (7,8)	17/137 (12,4)	RR: 0,63 [0,30; 1,32] p = 0,2223	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	17/128 (13,3)	20/137 (14,6)	RR: 0,91 [0,50; 1,66] p = 0,7574	
UE, die zum Tod führten	0/128 (0,0)	0/137 (0,0)	RR: NA [NA; NA] p = NA	
UE, die zum Therapieabbruch führten	2/128 (1,6)	6/137 (4,4)	RR: 0,36 [0,07; 1,74] p = 0,2017	
UESI jeglichen Schweregrads	22/128 (17,2)	21/137 (15,3)	RR: 1,12 [0,65; 1,94] p = 0,6818	
Schwerwiegende UESI	4/128 (3,1)	5/137 (3,6)	RR: 0,86 [0,24; 3,12] p = 0,8140	
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)	5/128 (3,9)	7/137 (5,1)	RR: 0,76 [0,25; 2,35] p = 0,6390	

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer: Risankizumab versus Ustekinumab [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risankizumab	Ustekinumab		
<p>Für binäre Endpunkte werden die Anzahl der Patienten in der Analyse sowie die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignis pro Behandlungsarm dargestellt. Der Effektschätzer für binäre Endpunkte ist das RR. Für kontinuierliche Endpunkte wird die Anzahl der Patienten dargestellt, die in die Analyse eingehen. Der Effektschätzer für kontinuierliche Endpunkte ist die MWD sowie Hedges' g.</p> <p>Bei den Ergebnissen der klinischen Remission, dem klinischen Ansprechen/Symptomatik, der Mukosaheilung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt ein RR größer Eins einen Vorteil von Risankizumab dar. Bei den Ergebnissen des klinischen Ansprechens/Symptomatik stellen MWD und Hedges' g kleiner Null einen Vorteil von Risankizumab dar. Bei den Ergebnissen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen MWD und Hedges' g größer Null einen Vorteil von Risankizumab dar. Bei den Ergebnissen zur Hospitalisierung und Verträglichkeit stellt ein RR kleiner Eins einen Vorteil von Risankizumab dar.</p> <p>AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Health Component Summary Score; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PCS: Physical Health Component Summary Score; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form - 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>				

Morbidität

Klinische Remission

MC hat einen progressiven, destruktiven Krankheitsverlauf. Um Krankheitsschübe und Komplikationen im Darmbereich (wie z. B. Bildung von Fisteln und Abszessen) zu vermeiden ist bei Krankheitsbeginn eine sofortige und langfristige Behandlung notwendig (44). Eine MC-Therapie soll Symptome unter Kontrolle halten sowie die Progression der Erkrankung langfristig aufhalten und Schädigungen des Darms verhindern (10, 11). Haupttherapieziel für die Behandlung von MC ist daher die Remission (klinische Remission sowie steroidfreie klinische Remission) (3, 17, 18). Das Erreichen einer klinischen Remission stellt somit einen großen patientenrelevanten Vorteil dar.

Unter der Behandlung mit Risankizumab erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine rasche klinische sowie steroidfreie klinische Remission (CDAI < 150, PRO-2 Remission, steroidfreie klinische Remission) als unter der Behandlung mit Ustekinumab: Zum Analysezeitpunkt des 50 %-Datenschnitts zu Woche 24 (Interim Lock 1) erreichten über die Hälfte der Patienten (ca. 59 %) im Risankizumab-Arm eine Remission, operationalisiert als CDAI < 150; im Ustekinumab-Arm erreichten ca. 40 % der Patienten diesen Endpunkt (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,44 [1,12; 1,87]; p = 0,0048). Basierend auf dem PRO-2 erreichten unter einer Behandlung mit Risankizumab knapp über die Hälfte der Patienten (ca. 51 %) im Risankizumab-Arm eine Remission, im Ustekinumab-Arm erreichten ca. 37 % eine Remission (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,35 [1,02; 1,78]; p = 0,0361). Eine steroidfreie klinische Remission (CDAI) wiesen zum Analysezeitpunkt des 50 %-Datenschnitts zu Woche 24 (Interim Lock 1) über die Hälfte der Patienten (ca. 54 %) im Risankizumab-Arm auf, im Ustekinumab-Arm

erreichten ca. 33 % basierend auf dem CDAI eine steroidfreie klinische Remission (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,60 [1,20; 2,13]; p = 0,0015). Eine steroidfreie klinische Remission basierend auf dem PRO-2 erreichten knapp die Hälfte der Patienten (ca. 48 %) im Risankizumab-Arm und ca. 32 % der Patienten im Ustekinumab-Arm (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,41 [1,04; 1,91]; p = 0,0274).

Die meisten Patienten hatten zu Beginn der Studie eine hohe Krankheitsaktivität mit schwerer Symptomatik zu Baseline (Tabelle 4-17); die Endpunkte zur klinischen Remission sind daher der Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen zuzuordnen.

Die Ergebnisse zur klinischen sowie zur steroidfreien klinischen Remission, erhoben anhand des CDAI und PRO-2 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Abschwächung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung dar. Dies begründet die Ableitung eines **Anhaltspunkts** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die (steroidfreie) klinische Remission.

Steroidfreiheit

Unter der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden treten schwere Nebenwirkungen wie z. B. Hypertonie, Diabetes, Osteoporose, Katarakte auf und es besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko (27, 29, 30). Auch kann die Anwendung von Kortikosteroiden bei Patienten zu einer Steroidabhängigkeit oder zu einem steroidrefraktären Verlauf führen (33, 34). Daher ist es für Patienten äußerst wichtig, den Einsatz von Kortikosteroiden zu begrenzen, um kortikosteroidassoziierte Nebenwirkungen zu reduzieren, und wiederholte Zyklen dieser Medikamente zu vermeiden (28). Durch eine Steroidfreiheit können diese Nebenwirkungen verhindert werden und das Erreichen einer Steroidfreiheit stellt somit einen großen patientenrelevanten Vorteil dar.

Unter der Behandlung mit Risankizumab erreichten gegenüber Ustekinumab statistisch signifikant mehr Patienten eine Steroidfreiheit (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,14 [1,04; 1,25]; p = 0,0072). Der Anteil der Patienten mit Steroidfreiheit lag zum Analysezeitpunkt des 50 %-Datenschnitts zu Woche 24 (Interim Lock 1) im Risankizumab-Arm bei ca. 94 %, im Ustekinumab-Arm bei ca. 79 %.

Durch eine Steroidfreiheit können schwere kortikosteroidassoziierte Nebenwirkungen verhindert werden, sodass die Ergebnisse zur Steroidfreiheit im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung darstellen. Dies begründet die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **geringen Zusatznutzen** für den Endpunkt Steroidfreiheit.

Klinisches Ansprechen/Symptomatik

Die Belastung der MC-Patienten durch körperliche Symptome, wie AP, Stuhldrang und Diarrhö ist groß. In einer globalen Patientenbefragung mit mehr als 1.360 MC-Patienten gaben mehr als die Hälfte der Patienten an unter Symptomen wie Diarrhö, AP und Stuhldrang zu leiden. Gerade diese Symptome wurden von mehr als 50 % der Patienten auch als Symptome mit dem größten Einfluss auf den Alltag und die Lebensqualität bewertet (6). Die Verringerung dieser Symptome stellt daher einen großen patientenrelevanten Vorteil dar. Die Verwendung des CDAI und des PRO-2 zur Messung des klinischen Ansprechens erlaubt eine zusammenfassende Beurteilung der Symptome (SF und AP) und damit die Erfassung dieses wichtigen Therapieziels.

Unter der Behandlung mit Risankizumab erreichten statistisch signifikant mehr Patienten ein klinisches Ansprechen (Δ CDAI 100, PRO-2 Ansprechen) als unter der Behandlung mit Ustekinumab: Zum Analysezeitpunkt des 50 %-Datenschnitts zu Woche 24 (Interim Lock 1) erreichten deutlich über die Hälfte der Patienten (ca. 70 %) im Risankizumab-Arm ein klinisches Ansprechen, operationalisiert als eine Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte (Δ CDAI 100); im Ustekinumab-Arm erreichten ca. 50 % der Patienten diesen Endpunkt (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,35 [1,10; 1,66]; p = 0,0035). Basierend auf dem PRO-2 zeigten sich zum Analysezeitpunkt des 50 %-Datenschnitts zu Woche 24 (Interim Lock 1) unter der Therapie mit Risankizumab ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für das klinische Ansprechen (Verringerung ≥ 15 %). Eine Verringerung um ≥ 15 % der Skalenspannweite erreichten ca. 68 % der Patienten im Risankizumab-Arm und ca. 50 % der Patienten im Ustekinumab-Arm (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,33 [1,08; 1,63]; p = 0,0079). Für die weiteren Operationalisierungen des klinischen Ansprechens (klinisches Ansprechen PRO-2 und erweitertes klinisches Ansprechen PRO-2) ergaben sich numerische Vorteile, die in der untersuchten 50 %-Population noch keine statistische Signifikanz erreichten. Die zur Überprüfung der Robustheit durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigten jedoch statistisch signifikante Vorteile von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Die ergänzend herangezogenen Analysen zur mittleren Veränderung gegenüber Baseline bestätigen diese Ergebnisse. Bei Betrachtung der mittleren Veränderung zu Baseline zeigte sich eine größere Verbesserung des CDAI unter der Behandlung mit Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Dieser Vorteil war statistisch signifikant und zudem klinisch relevant (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -43,21 [-65,06; -21,36]; p = 0,0001; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,48 [-0,76; -0,202]; p = 0,0007). Auch beim PRO-2 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Risankizumab gegenüber Ustekinumab (MWD [95 %-KI]; p-Wert: -4,00 [-5,84; -2,15]; p < 0,0001; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: -0,53 [-0,81; -0,25]; p = 0,0002).

Unter der Behandlung mit Risankizumab konnte zudem zum Analysezeitpunkt des 50 %-Datenschnitts zu Woche 24 (Interim Lock 1) eine deutliche und statistisch signifikante Verbesserung der Symptome SF und AP erzielt werden: Eine Verringerung der tagesdurchschnittlichen SF um ≥ 15 % erreichten ca. 56 % im Risankizumab-Arm und ca. 34 % im Ustekinumab-Arm (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,62 [1,22; 2,14]; p = 0,0008). Auch im Hinblick auf die AP zeigten sich unter der Therapie mit Risankizumab Vorteile. So erreichten

statistisch signifikant mehr Patienten eine Schmerzfreiheit (tagesdurchschnittlicher AP Wert = 0) im Risankizumab-Arm (ca. 27 %) als im Ustekinumab-Arm (ca. 15 %) (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,87 [1,14; 3,06]; p = 0,0130). Numerische Vorteile ergaben sich zudem für die Verringerung der tagesdurchschnittlichen AP ≥ 15 %.

Die meisten Patienten hatten zu Beginn der Studie eine hohe Krankheitsaktivität mit schwerer Symptomatik zu Baseline (Tabelle 4-17); die Endpunkte zum klinischen Ansprechen/Symptomatik sind daher der Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen zuzuordnen.

Die Ergebnisse zum klinischen Ansprechen/Symptomatik stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Abschwächung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung dar. Dies begründet die Ableitung eines **Anhaltspunkts** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für das klinische Ansprechen/Symptomatik.

Mukosaheilung

Die Mukosaheilung begünstigt die Prognose der MC-Erkrankung und hat einen entscheidenden Einfluss auf das Langzeitergebnis von MC-Patienten, indem sie die Rückfallraten, schwerwiegende Komplikationen wie Hospitalisierungen und die Notwendigkeit von Operationen verringert und mit einer verminderten Schubhäufigkeit sowie einer verbesserten Lebensqualität einhergeht (12-15, 58-62). Derzeitig zugelassene Biologika erreichen nur bedingt eine Mukosaheilung (133-135), daher besteht ein therapeutischer Bedarf an Therapien, die eine Mukosaheilung bewirken.

Unter der Behandlung mit Risankizumab erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine Mukosaheilung (ulcusfreie Endoskopie, endoskopische Remission, endoskopisches Ansprechen, tiefe Remission) als unter der Behandlung mit Ustekinumab: Zum Analysezeitpunkt des 50 %-Datenschnitts zu Woche 24 (Interim Lock 1) erreichten ca. 45 % im Risankizumab-Arm und ca. 23 % im Ustekinumab-Arm ein endoskopisches Ansprechen (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,96 [1,37; 2,81]; p = 0,0002). Im Risankizumab-Arm erreichten ca. 30 % eine endoskopische Remission, im Ustekinumab-Arm ca. 17 % (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,75 [1,10; 2,77]; p = 0,0173). Eine ulcusfreie Endoskopie erreichten ca. 26 % im Risankizumab-Arm und ca. 15 % im Ustekinumab-Arm (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,78 [1,08; 2,94]; p = 0,0239). Eine tiefe Remission erreichten ca. 23 % der Patienten im Risankizumab-Arm und ca. 10 % der Patienten im Ustekinumab-Arm (RR [95 %-KI]; 2,23 [1,23; 4,03]; p = 0,0082).

Die meisten Patienten hatten zu Beginn der Studie eine hohe Krankheitsaktivität mit schwerer Symptomatik zu Baseline (Tabelle 4-17); die Endpunkte zur Mukosaheilung sind daher der Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen zuzuordnen.

Die Ergebnisse zur Mukosaheilung stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine langfristige Freiheit schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)

der Erkrankung und somit für die Patienten eine nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung dar. Dies begründet die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für die Mukosaheilung.

Hospitalisierung

Unter der Behandlung mit Risankizumab konnte zum Analysezeitpunkt des 50 %-Datenschnitts zu Woche 24 (Interim Lock 1) ein numerischer Vorteil bezogen auf die Anzahl der Hospitalisierungen (MC-bedingt sowie jegliche Ursache) gegenüber Ustekinumab gezeigt werden, der in der untersuchten 50 %-Population noch keine statistische Signifikanz erreicht hat: Ca. 3 % bzw. ca. 6 % der Patienten (MC-bedingt bzw. jegliche Ursache) im Risankizumab-Arm gegenüber ca. 6 % bzw. ca. 10 % der Patienten im Ustekinumab-Arm wurden zum herangezogenen Zeitpunkt 24 Wochen nach Therapiebeginn hospitalisiert.

Aufgrund dieser Ergebnisse kann weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Kategorie Hospitalisierung festgestellt werden. Im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV kann zum Analysezeitpunkt des 50 %-Datenschnitts zu Woche 24 (Interim Lock 1) **kein Zusatznutzen** im Endpunkt Hospitalisierung festgestellt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aufgrund des unvorhersehbaren Verlaufs der Erkrankung sind Patienten mit MC in ihrer Lebensqualität erheblich beeinträchtigt (7, 79). Da es bisher keine Heilung gibt, sind MC-Patienten oftmals ein Leben lang diesen Beeinträchtigungen ausgesetzt (7, 79, 80). Die Normalisierung der Lebensqualität stellt daher ein Haupttherapieziel für die Behandlung des MC dar (3, 17, 18).

Unter der Behandlung mit Risankizumab erreichten mehr Patienten eine Normalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (IBDQ, SF-36) als unter der Behandlung mit Ustekinumab. Statistisch signifikante Effekte konnten zu diesem Zeitpunkt für die IBDQ Subscores Darmsymptome bzw. Sozialfunktion, IBDQ Remission sowie für den SF-36 PCS erzielt werden:

Ca. 70 % bzw. 66 % der Patienten im Risankizumab-Arm und ca. 56 % bzw. 51 % der Patienten im Ustekinumab-Arm erreichten eine Verbesserung des IBDQ Subscores Darmsymptome bzw. Sozialfunktion um ≥ 15 % der Skalenspannweite (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,23 [1,01; 1,49]; $p = 0,0421$; bzw. RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,25 [1,02; 1,54]; $p = 0,0356$). Für die weiteren Operationalisierungen des IBDQ und SF-36 zeigten sich zum Analysezeitpunkt des 50 %-Datenschnitts zu Woche 24 (Interim Lock 1) numerische Vorteile für Risankizumab, die in der untersuchten 50 %-Population noch keine statistische Signifikanz erreicht haben. Zudem zeigt die zur Überprüfung der Robustheit durchgeführte Sensitivitätsanalyse für den IBDQ Gesamtscore einen statistisch signifikanten Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Die ergänzend herangezogenen Analysen zur mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigten konsistente Effekte zur Hauptanalyse und bestätigten diese positiven Ergebnisse

zugunsten von Risankizumab (IBDQ Subscore Darmsymptome: MWD [95 %-KI]; p-Wert: 4,70 [2,30; 7,10]; p = 0,0002; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: 0,48 [0,203; 0,75]; p = 0,0006; IBDQ Subscore Sozialfunktion: MWD [95 %-KI]; p-Wert: 2,88 [1,31; 4,44]; p = 0,0004; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: 0,45 [0,18; 0,72]; p = 0,0013).

Eine IBDQ Remission (IBDQ \geq 170) erreichten zum Analysezeitpunkt des 50 %-Datenschnitts zu Woche 24 (Interim Lock 1) ca. 53 % der Patienten im Risankizumab-Arm und ca. 26 % der Patienten im Ustekinumab-Arm (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,96 [1,41; 2,71]; p < 0,0001).

Eine Verbesserung des SF-36 PCS um \geq 15 % der Skalenspannweite gegenüber Ustekinumab erreichten zum Analysezeitpunkt des 50 %-Datenschnitts zu Woche 24 (Interim Lock 1) ca. 25 % der Patienten im Risankizumab-Arm und ca. 15 % der Patienten im Ustekinumab-Arm (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,69 [1,02; 2,80]; p = 0,0435). Die ergänzend herangezogenen Analysen zur mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigten konsistente Effekte zur Hauptanalyse und bestätigen diese Ergebnisse (MWD [95 %-KI]; p-Wert: 3,33 [1,51; 5,16]; p = 0,0004; Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert: 0,45 [0,18; 0,72]; p = 0,0012).

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand des IBDQ sowie des SF-36 zu Woche 24 stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung dar. Dies begründet die Ableitung eines **Anhaltspunkts** für einen **erheblichen Zusatznutzen** für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Verträglichkeit

In allen übergeordneten Endpunktkategorien der Verträglichkeit (UE, SUE, schwere UE (CTCAE Grad \geq 3), einschließlich UE, die zum Tod führten sowie UE, die zum Therapieabbruch führten), zeigten sich zum Analysezeitpunkt des 50 %-Datenschnitts (Interim Lock 1) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch bei Nichtberücksichtigung der erkrankungsbezogenen Ereignisse in den Gesamtraten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Risankizumab und Ustekinumab beobachtet.

In den Gesamtraten der UE von speziellem Interesse (UESI) sowie bei Betrachtung der einzelnen UESI zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend zeigten sich hinsichtlich der Verträglichkeit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Risankizumab und der Behandlung mit Ustekinumab. In der Gesamtschau kann aufgrund dieser Ergebnisse weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Kategorien Verträglichkeit und Mortalität festgestellt werden. Im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV zum Analysezeitpunkt des 50 %-Datenschnitts zu Woche 24

(Interim Lock 1) kann **kein Zusatznutzen** in den Endpunktkategorien Verträglichkeit und Mortalität festgestellt werden.

Subgruppenanalysen

Es traten keine fazitrelevanten Effektmodifikationen auf.

Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für viele Patienten mit MC sind mit den aktuell verfügbaren Therapieoptionen die Therapieziele einer klinischen Remission, Steroidfreiheit, Symptomkontrolle, Normalisierung der Lebensqualität, Mukosaheilung sowie Reduktion von MC-bedingten Komplikationen nach wie vor nicht zu erreichen. Es steht daher aktuell keine langfristige Therapie zur Verfügung, die den fortschreitenden Progress der Erkrankung aufhält und mit der die Patienten eine ausreichende langanhaltende Remission erreichen. Entsprechend besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen. Risankizumab ist der erste in der Indikation MC zugelassene selektive IL-23-Inhibitor. Mit der Studie SEQUENCE steht eine direkt vergleichende Studie zur Verfügung, die eindrucksvoll die überlegene Wirksamkeit gegenüber der ZVT Ustekinumab demonstriert. Damit trägt die Zulassung von Risankizumab maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC bei.

Wie in Tabelle 4-107 beschrieben, ergeben sich basierend auf der SEQUENCE-Studie zahlreiche statistisch signifikante Vorteile für eine Behandlung mit Risankizumab im direkten Vergleich zur ZVT Ustekinumab. In den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität weist Risankizumab eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung auf und damit verglichen mit Ustekinumab eine Überlegenheit bezüglich des Erreichens von mehreren patientenrelevanten langfristigen Therapiezielen, wie z. B. klinische Remission, steroidfreie klinische Remission, Normalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Mukosaheilung. Auch die besonders belastende Symptomatik der SF und AP wurde unter der Behandlung mit Risankizumab deutlich verbessert. Zudem konnten deutlich mehr Patienten unter Risankizumab eine Schmerzfreiheit (AP = 0) sowie Steroidfreiheit zu Woche 24 erreichen.

Mit Risankizumab kann somit eine anhaltende Kontrolle der Erkrankung sowohl unter Berücksichtigung der klinischen als auch der endoskopischen Remission (Mukosaheilung) erzielt werden. Der Vielzahl an positiven Effekten von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab aus den Bereichen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen dabei keine negativen Effekte gegenüber. Das Verträglichkeitsprofil von Risankizumab ist vergleichbar mit dem von Ustekinumab.

Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber Ustekinumab und seiner guten Verträglichkeit bietet Risankizumab einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von MC-Patienten und patienten- und therapierrelevante Ziele können durch Risankizumab in einem bisher nicht erreichten Ausmaß erreicht werden. Damit trägt die Zulassung von Risankizumab, dem ersten selektiven IL-23-Inhibitor, maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs

für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC bei und stellt eine Sprunginnovation für die Patienten mit MC dar.

In der Gesamtschau zeigt sich für Risankizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (Fragestellung 2) im Vergleich zu Ustekinumab zum Analysezeitpunkt des 50 %-Datenschnitts zu Woche 24 (Interim Lock 1) ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen**.

Tabelle 4-107: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Risankizumab gegenüber Ustekinumab aus der RCT SEQUENCE

Positive Effekte (statistisch signifikante Effekte)	Negative Effekte (statistisch signifikante Effekte)
<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen • Steroidfreiheit: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen • Klinisches Ansprechen/Symptomatik: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen • Mukosaheilung: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen 	-
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-108: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<u>Population A:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	Nicht belegt
<u>Population B:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
MC: Morbus Crohn	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²³, Molenberghs 2010²⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

²³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: November 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-230. 2021.
3. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignaß A, Eehalt R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). 2021.
4. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):329-42.
5. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1088-103.
6. Rubin DT, Sninsky C, Siegmund B, Sans M, Hart A, Bressler B, et al. International Perspectives on Management of Inflammatory Bowel Disease: Opinion Differences and Similarities Between Patients and Physicians From the IBD GAPPs Survey. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(12):1942-53.
7. Burisch J, Weimers P, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Vucelic B, Kaimakliotis I, et al. Health-related quality of life improves during one year of medical and surgical treatment in a European population-based inception cohort of patients with inflammatory bowel disease--an ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis.* 2014;8(9):1030-42.
8. Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(9):1603-9.
9. Manthey CF, Reher D, Huber S. [What is confirmed in the treatment of chronic inflammatory bowel diseases]. *Internist (Berl).* 2021;62(12):1269-79. Was ist gesichert in der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen.
10. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017;152(2):351-61 e5.
11. Chateau T, Peyrin-Biroulet L. Evolving therapeutic goals in Crohn's disease management. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(2):133-9.
12. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2010;138(2):463-8; quiz e10-1.
13. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(11):1771-80.
14. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1383-95.

15. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-64.
16. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324-38.
17. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83.
18. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.
19. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
20. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Lofberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122(2):512-30.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-013. 2016.
22. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):7-27.
23. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease. CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf. [Zugriff am: 05.10.2022]
24. Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25.
25. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. Supplementary Material - STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83.
26. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20-57.
27. Kamm MA, Hanauer SB, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Pollack PF, et al. Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(3):306-17.

28. Danese S, Colombel JF, Reinisch W, Rutgeerts PJ. Review article: infliximab for Crohn's disease treatment--shifting therapeutic strategies after 10 years of clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(8):857-69.
29. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):28-62.
30. Sandborn WJ. Steroid-dependent Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2000;14 Suppl C:17C-22C.
31. Lewis JD, Gelfand JM, Troxel AB, Forde KA, Newcomb C, Kim H, et al. Immunosuppressant medications and mortality in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(6):1428-35; quiz 36.
32. Lewis JD, Scott FI, Brensinger CM, Roy JA, Osterman MT, Mamtani R, et al. Increased Mortality Rates With Prolonged Corticosteroid Therapy When Compared With Antitumor Necrosis Factor-alpha-Directed Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):405-17.
33. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(6):674-88.
34. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut.* 1994;35(3):360-2.
35. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD000545.
36. Wu G, Yang Y, Liu M, Wang Y, Guo Q. Systematic Review and Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy and Safety of Biosimilars, Biologics and JAK1 Inhibitors for Active Crohn Disease. *Front Pharmacol.* 2021;12:655865.
37. Bokemeyer B, Heuck A, Marek A, Rath S, Blumenstein I. Real world Evidence Daten zeigen hohe Switch-Raten von Therapiewechseln bei „advanced therapies“: Eine Kassendatenanalyse der Behandlungsmuster von CED-Patienten in Deutschland. *Z Gastroenterol.* 2022;60(08):KA525.
38. Khanna R, Zou G, D'Haens G, Feagan BG, Sandborn WJ, Vandervoort MK, et al. A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(1):77-86.
39. Dragasevic S, Sokic-Milutinovic A, Stojkovic Lalosevic M, Milovanovic T, Djuranovic S, Jovanovic I, et al. Correlation of Patient-Reported Outcome (PRO-2) with Endoscopic and Histological Features in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients. *Gastroenterol Res Pract.* 2020;2020:2065383.
40. AbbVie Inc. Evidence Supporting Stool Frequency and Abdominal Pain Score Cut-Offs in Clinical Endpoint Definition - R&D/21/0988. Date of Report: 07. July. 2022.
41. Sandborn WJ, Lewis JD, Panes J, Loftus EV, D'Haens G, Yu Z, et al. Association Between Proposed Definitions of Clinical Remission/Response and Well-Being in Patients With Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2022;16(3):444-51.
42. AbbVie Inc. Clinical Study Protocol Version 2.0 - Crohn's Disease: Risankizumab versus Ustekinumab for Subjects with Crohn's Disease - SEQUENCE. Date of Protocol: 28. September. 2021.
43. Ranasinghe IR, Hsu R. Crohn Disease. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2022.

44. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):22.
45. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(1):3-12.
46. Lonnfors S, Vermeire S, Greco M, Hommes D, Bell C, Avedano L. IBD and health-related quality of life -- discovering the true impact. *J Crohns Colitis*. 2014;8(10):1281-6.
47. Sajadinejad MS, Asgari K, Molavi H, Kalantari M, Adibi P. Psychological issues in inflammatory bowel disease: an overview. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:106502.
48. Kitchen H, Farrar M, Al-zubeidi T, Pegram H, Hunter T, Naegeli AN, et al. Patient's Perspective on Disease Burden, Remission Definition, and Symptoms Associated With Treatment Seeking: A Qualitative Study in Adult and Adolescent Patients With Crohn's Disease. *Crohn's & Colitis* 360. 2020;2(2).
49. Bakshi N, Hart AL, Lee MC, Williams ACC, Lackner JM, Norton C, et al. Chronic pain in patients with inflammatory bowel disease. *Pain*. 2021;162(10):2466-71.
50. Rutgeerts PJ. Review article: the limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(10):1515-25.
51. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK). Vergleichstabelle: Orale Glucocorticoide, Stand: 05. Juni. 2020. Verfügbar unter: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEWi95dPq7rD7AhVRjqQKHUVpAV0QFnoECAUQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.abda.de%2Ffileadmin%2Fuser_upload%2Fassets%2FArzneimittelkommission%2FAequivalenzdosistabellen%2FORale_Glucocorticoide_Aequivalenzdosistabelle.pdf&usq=AOvVaw2luszO-ZtSQ6wqqGngGhtv. [Zugriff am: 15.11.2022]
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab. Stand: 21. Juli. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2653/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_BAnz.pdf. [Zugriff am: 04.11.2022]
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab. Stand: 2. August. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3436/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341_BAnz.pdf. [Zugriff am: 04.11.2022]
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab. Stand: 2. August. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5169/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341_TrG.pdf. [Zugriff am: 04.11.2022]
55. Plevy SE. Corticosteroid-sparing treatments in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(7):1607-17.
56. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(4):505-12.

57. Khanna R, Nelson SA, Feagan BG, D'Haens G, Sandborn WJ, Zou GY, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(8):CD010642.
58. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology.* 2007;133(2):412-22.
59. Yzet C, Diouf M, Le Mouel JP, Brazier F, Turpin J, Loreau J, et al. Complete Endoscopic Healing Associated With Better Outcomes Than Partial Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(10):2256-61.
60. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(3):317-33.
61. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384-413.
62. Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T, D'Haens GR, et al. Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020;159(1):139-47.
63. Feagan BG, Colombel JF, Panaccione R, Schreiber S, Ferrante M, Kamikozuru K, et al. P380 Early improvement of endoscopic outcomes with risankizumab is associated with reduced hospitalisation and surgery rates in patients with Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2022;16(Supplement_1):i381-i2.
64. Dignass A, Stoyanov S, Dorofeyev AE, Grigorieva GA, Tomsova E, Altorjay I, et al. Once versus three times daily dosing of oral budesonide for active Crohn's disease: a double-blind, double-dummy, randomised trial. *J Crohns Colitis.* 2014;8(9):970-80.
65. Yu LF, Zhong J, Cheng SD, Tang YH, Miao F. Low-dose azathioprine effectively improves mucosal healing in Chinese patients with small bowel Crohn's disease. *J Dig Dis.* 2014;15(4):180-7.
66. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet.* 2022;399(10340):2031-46.
67. Ferrante M, Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, et al. Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease based on a post hoc analysis of data from SONIC. *Gastroenterology.* 2013;145(5):978-86 e5.
68. AbbVie Inc. Clinical Relevance of Endoscopic Endpoints - R&D/21/0989. Date of Report: 30. June. 2022.
69. Vuitton L, Marteau P, Sandborn WJ, Levesque BG, Feagan B, Vermeire S, et al. IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials. *Gut.* 2016;65(9):1447-55.
70. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskis L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut.* 2019;68(3):423-33.
71. Lo B, Vind I, Vester-Andersen MK, Bendtsen F, Burisch J. Direct and Indirect Costs of Inflammatory Bowel Disease: Ten Years of Follow-up in a Danish Population-based Inception Cohort. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):53-63.

72. Habibi F, Habibi ME, Gharavinia A, Mahdavi SB, Akbarpour MJ, Baghaei A, et al. Quality of life in inflammatory bowel disease patients: A cross-sectional study. *J Res Med Sci.* 2017;22:104.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cannabidiol – Neubewertung nach Fristablauf (Lennox-Gastaut-Syndrom, ≥ 2 Jahre, Kombination mit Clobazam). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4790/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol-LGS_D-596_BAnz.pdf. [Zugriff am: 11.10.2022]
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.10.2022]
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (β -Thalassämie). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4661/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-560_BAnz.pdf. [Zugriff am: 11.10.2022]
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7316/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-584_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.10.2022]
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7541/2021-05-20_AM-RL-XII_Nusinersen_D-614_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.10.2022]
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nusinersen (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Spinale Muskelatrophie). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4835/2021-05-20_AM-RL-XII_Nusinersen_D-614_BAnz.pdf. [Zugriff am: 11.10.2022]
79. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part I. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(4):742-51.
80. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet.* 2012;380(9853):1590-605.

81. Canavan C, Abrams KR, Hawthorne B, Drossman D, Mayberry JF. Long-term prognosis in Crohn's disease: factors that affect quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(3):377-85.
82. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 05.10.2022]
83. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, Singer J, Williams N, Goodacre R, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1989;96(3):804-10.
84. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology.* 1994;106(2):287-96.
85. Irvine EJ. Development and subsequent refinement of the inflammatory bowel disease questionnaire: a quality-of-life instrument for adult patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28(4):S23-7.
86. Alrubaiy L, Rikaby I, Dodds P, Hutchings HA, Williams JG. Systematic review of health-related quality of life measures for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):284-92.
87. Chen XL, Zhong LH, Wen Y, Liu TW, Li XY, Hou ZK, et al. Inflammatory bowel disease-specific health-related quality of life instruments: a systematic review of measurement properties. *Health Qual Life Outcomes.* 2017;15(1):177.
88. Mitchell A, Guyatt G, Singer J, Irvine EJ, Goodacre R, Tompkins C, et al. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 1988;10(3):306-10.
89. AbbVie Inc. Scoring IBDQ.
90. Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, Krokos I, Leung J, Zimmermann EM. Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis. *Gut.* 2005;54(6):782-8.
91. Hlavaty T, Persoons P, Vermeire S, Ferrante M, Pierik M, Van Assche G, et al. Evaluation of short-term responsiveness and cutoff values of inflammatory bowel disease questionnaire in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(3):199-204.
92. Williet N, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Patient-reported outcomes as primary end points in clinical trials of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(8):1246-56 e6.
93. Irvine EJ. Quality of life of patients with ulcerative colitis: past, present, and future. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(4):554-65.
94. Feagan BG, Patel H, Colombel JF, Rubin DT, James A, Mody R, et al. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(2):264-75.
95. D'Haens G, Panes J, Louis E, Lacerda A, Zhou Q, Liu J, et al. Upadacitinib Was Efficacious and Well-tolerated Over 30 Months in Patients With Crohn's Disease in the CELEST Extension Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(10):2337-46 e3.
96. Peyrin-Biroulet L, Louis E, Ghosh S, Lee SD, Griffith J, Wallace K, et al. S737 Effect of Risankizumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Crohn's Disease With Inadequate Response or Intolerance to Conventional And/or Biologic Treatments:

- Results From Phase 3 MOTIVATE and ADVANCE Trials. *The American Journal of Gastroenterology*. 2021;116.
97. Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, Panes J, Chan D, Gonzalez S, et al. Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 GALAXI-1 Study. *Gastroenterology*. 2022;162(6):1650-64 e8.
 98. Sands BE, Han C, Zhang H, Johans J, Szapary P, Marano C, et al. P681 Ustekinumab therapy induced clinically meaningful improvement and remission as measured by the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: Results from the phase 3 UNIFI induction and maintenance studies. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;13(Supplement_1):S460-S.
 99. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung Dossierbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Darvadstrocel. Datum der Veröffentlichung: 3. September. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2436/2018-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Darvadstrocel_D-366.pdf. [Zugriff am: 24.10.2022]
 100. Irvine EJ, Feagan BG, Wong CJ. Does self-administration of a quality of life index for inflammatory bowel disease change the results? *J Clin Epidemiol*. 1996;49(10):1177-85.
 101. Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(3):261-9.
 102. Janke KH, Klump B, Steder-Neukamm U, Hoffmann J, Hauser W. [Validation of the German version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (Competence Network IBD, IBDQ-D)]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2006;56(7):291-8. Validierung der Deutschen Version (Kompetenznetz "Chronisch entzündliche Darmerkrankungen") des Inflammatory Bowel Disease Questionnaire IBDQ-D.
 103. Ellert U, Kurth BM. [Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2004;47(11):1027-32. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung.
 104. Tarlov AR, Ware JE, Jr., Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA*. 1989;262(7):925-30.
 105. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Clinically important changes in short form 36 health survey scales for use in rheumatoid arthritis clinical trials: the impact of low responsiveness. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(12):1783-9.
 106. McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care*. 1994;32(1):40-66.
 107. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
 108. Coteur G, Feagan B, Keininger DL, Kosinski M. Evaluation of the meaningfulness of health-related quality of life improvements as assessed by the SF-36 and the EQ-5D VAS in patients with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(9):1032-41.
 109. White MK, Yarlal A, Ingham M, Han C. Cognitive debriefing of the SF-36v2 with moderate-to-severe crohn's disease patients. *Value Health*. 2016;19(3):A316.

110. Yarlas A, White M, Ingham M, Han C. Su1014 Evidence of Content Validity and Psychometric Properties of Sf-36 for Measuring Health-Related Quality of Life of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2016;150(4):S444.
111. AbbVie Inc. Clinical Study Protocol M16-000 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Crohn's Disease Incorporating Administrative Changes 1, 2, 4 and Amendments 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, and 9 - FORTIFY. Date of Protocol: 26. April. 2021.
112. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (MDS). G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. [Zugriff am: 07.10.2022]
113. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. EMA/CHMP/539146/2013. 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf. [Zugriff am: 11.10.2022]
114. ClinicalTrials.gov. Study Comparing Intravenous (IV)/Subcutaneous (SC) Risankizumab to IV/SC Ustekinumab to Assess Change in Crohn's Disease Activity Index (CDAI) in Adult Participants With Moderate to Severe Crohn's Disease (CD) (SEQUENCE). 2022. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04524611>. [Zugriff am: 10.10.2022]
115. EU Clinical Trials Register. A phase 3, multicenter, Randomized, Efficacy Assessor-Blinded study of Risankizumab Compared to Ustekinumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease who have failed anti-TNF therapy. 2022. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002674-26. [Zugriff am: 10.10.2022]
116. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A Phase 3, Multicenter, Randomized, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Ustekinumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease Who Have Failed Anti-TNF Therapy. 2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04524611>. [Zugriff am: 10.10.2022]
117. AbbVie Inc. Woche 24 Interimsreport 1 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Ustekinumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease Who Have Failed Anti-TNF therapy - SEQUENCE. Date of Report: 07. October. 2022.
118. Janssen-Cilag International NV. Stelara® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November 2021.
119. Lee W, Campden R, Harricharan S, Forsythe A. Systematic Literature Review (SLR) on Biologic Real World Dose Escalation in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. 2022.
120. Hoffmann P, Krisam J, Wehling C, Kloeters-Plachky P, Leopold Y, Belling N, et al. Ustekinumab: "Real-world" outcomes and potential predictors of nonresponse in treatment-refractory Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2019;25(31):4481-92.
121. Kubesch A, Rueter L, Farrag K, Krause T, Stienecker K, Hausmann J, et al. Short and Long-Term Effectiveness of Ustekinumab in Patients with Crohn's Disease: Real-World Data from a German IBD Cohort. *J Clin Med*. 2019;8(12).

122. Kompetenznetzwerk. Projektbericht: Versorgungsrealität bei der Behandlung von Patient*innen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, Stand: 30. Oktober. 2022.
123. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research - Clinical Review Kerry Jo Lee - Application Number 761044Orig1s000 - Stelara (Ustekinumab). 2016. Verfügbar unter: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761044Orig1s000MedR.pdf f. [Zugriff am: 11.10.2022]
124. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946-60.
125. Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, Colombel JF, et al. Efficacy of Ustekinumab in Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. Supplemental Appendix. *Gastroenterology.* 2018;155(4).
126. Sands BE, Han C, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Gao LL, et al. The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12(8):883-95.
127. Biemans VBC, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ, Lowenberg M, Dijkstra G, Oldenburg B, et al. Ustekinumab for Crohn's Disease: Results of the ICC Registry, a Nationwide Prospective Observational Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2020;14(1):33-45.
128. Gregor JC, McDonald JW, Klar N, Wall R, Atkinson K, Lamba B, et al. An evaluation of utility measurement in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 1997;3(4):265-76.
129. AbbVie Inc. Statistical Analysis Plan Version 3.0 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Ustekinumab for the Treatment of Adult Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease Who Have Failed Anti-TNF therapy - SEQUENCE. Date of Report: 11. July. 2022.
130. AbbVie Inc. Zusatzanalysen zur Studie SEQUENCE - präspezifizierter 50%-Datenschnitt zu Woche 24 (Interim Lock 1). 2022.
131. Hazel K, O'Connor A. Emerging treatments for inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:2040622319899297.
132. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet.* 2022;399(10340):2015-30.
133. Feagan BG, Sandborn W, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, et al. A80 endoscopic healing with ustekinumab in crohn's disease: The uniti endoscopy sub-study. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology.* 2018;1(suppl_1):137-8.
134. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology.* 2012;142(5):1102-11 e2.
135. Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, Vermeire S, Glover SC, Rimola J, et al. Endoscopic, Radiologic, and Histologic Healing With Vedolizumab in Patients With Active Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2019;157(4):1007-18 e7.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 October 04	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.10.2022	
Zeitsegment	1947 to 2022 October 04	
Suchfilter	Wong et al. 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	risankizumab.mp.	1061
2	exp risankizumab/	1034
3	(BI-655066 or BI655066 or ABBV-066 or ABBV066).mp.	83
4	1612838-76-2.m.	995
5	skyrizi.mp.	52
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	1094
7	exp Crohn disease/ or exp Gastrointestinal Diseases/ or exp Inflammatory Bowel Diseases/	282191
8	(Morbus Crohn* or Crohn* disease* or crohn* or gastrointestinal disease* or inflammatory bowel disease).mp.	280111
9	(enteritis regional* or regional enteritis* or enteritis granulomatous or granulomatous enteritis or colitis granulomatous or granulomatous colitis or enterocolitis regional* or regional enterocolitis*).mp.	2315
10	(Ileitis terminal* or ileitis regional* or Ileocolitis or ileocolonic* or terminal Ileitis* or regional ileitis*).mp.	5085
11	7 or 8 or 9 or 10	318653
12	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2137963
13	6 and 11 and 12	98

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to October 04, 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.10.2022	
Zeitsegment	1946 to October 04, 2022	
Suchfilter	Wong et al. 2006	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	risankizumab.mp.	311
2	(BI-655066 or BI655066 or ABBV-066 or ABBV066).mp.	8
3	skyrizi.mp.	12
4	1 or 2 or 3	312

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Suchbegriffe	Ergebnis
5	exp Crohn disease/ or exp Gastrointestinal Diseases/ or exp Inflammatory Bowel Diseases/	1049935
6	(Morbus Crohn* or Crohn* disease* or crohn* or gastrointestinal disease* or inflammatory bowel disease).mp.	141515
7	(enteritis regional* or regional enteritis* or enteritis granulomatous or granulomatous enteritis or colitis granulomatous or granulomatous colitis or enterocolitis regional* or regional enterocolitis*).mp.	1711
8	(Ileitis terminal* or ileitis regional* or Ileocolitis or ileocolonic* or terminal Ileitis* or regional ileitis*).mp.	3021
9	5 or 6 or 7 or 8	1075566
10	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1051184
11	4 and 9 and 10	19

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials August 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.10.2022	
Zeitsegment	August 2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	risankizumab.mp.	210
2	(BI-655066 or BI655066 or ABBV-066 or ABBV066).mp.	49
3	skyrizi.mp.	3
4	1 or 2 or 3	224
5	exp Crohn disease/ or exp Gastrointestinal Diseases/ or exp Inflammatory Bowel Diseases/	37796
6	(Morbus Crohn* or Crohn* disease* or crohn* or gastrointestinal disease* or inflammatory bowel disease).mp.	14138
7	(enteritis regional* or regional enteritis* or enteritis granulomatous or granulomatous enteritis or colitis granulomatous or granulomatous colitis or enterocolitis regional* or regional enterocolitis*).mp.	44
8	(Ileitis terminal* or ileitis regional* or Ileocolitis or ileocolonic* or terminal Ileitis* or regional ileitis*).mp.	258
9	5 or 6 or 7 or 8	47575
10	4 and 9	67

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT.gov)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	04.10.2022
Suchstrategie	Morbus Crohn OR Crohn disease OR crohn* OR MC OR CD [disease], Risankizumab OR 1612838-76-2 OR BI655066 OR BI-655066 OR BI 655066 OR ABBV066 OR ABBV-066 OR ABBV 066 OR Skyrizi [Intervention]
Treffer	9

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	04.10.2022
Suchstrategie	((Morbus Crohn) OR (Crohn disease) OR (crohn*) OR (MC) OR (CD)) AND ((Risankizumab OR 1612838-76-2 OR BI655066 OR BI-655066 OR (BI 655066) OR ABBV066 OR ABBV-066 OR (ABBV 066) OR Skyrizi))
Treffer	6

Studienregister	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) (Advanced Search)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	04.10.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Morbus Crohn OR Crohn disease OR crohn* OR MC OR CD [Condition] Risankizumab OR 1612838-76-2 OR BI655066 OR BI-655066 OR BI 655066 OR ABBV066 OR ABBV-066 OR ABBV 066 OR Skyrizi [Intervention]
Treffer	11

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT02031276	Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) in Patients With Active, Moderate-to-severe Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031276	A3 andere Vergleichstherapie
(2)	NCT02513459	A Long Term Extension Trial of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab), in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513459	A5 anderer Studientyp
(3)	NCT03104413	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Failed Prior Biologic Treatment. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104413	A3 andere Vergleichstherapie
(4)	NCT03105102	A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03105102	A3 andere Vergleichstherapie
(5)	NCT03105128	A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03105128	A3 andere Vergleichstherapie
(6)	NCT03914261	Expanded Access to Risankizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914261	A5 anderer Studientyp
(7)	NCT04254783	A Study to Evaluate the Effect of Intravenous (IV) Infusions of Risankizumab on Pharmacokinetics of Cytochrome P450 Substrates in Adult Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254783	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(8)	NCT05169593	Prevention of Postoperative Endoscopic Recurrence With Endoscopy-driven Versus Systematic Biological Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05169593	A7 anderer Publikationstyp
EU-CTR			
(9)	2013-002902-29	A phase II, multicenter, randomized, double-blind, multiple dose, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy, pharmacokinetics, and safety of BI 655066, an IL-23 p19 antagoni [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002902-29	A3 andere Vergleichstherapie
(10)	2015-001834-15	An open label, single group, long term safety extension trial of BI 655066, in patients with moderately to severely active Crohn's disease. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001834-15	A5 anderer Studientyp
(11)	2016-003123-32	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003123-32	A3 andere Vergleichstherapie
(12)	2016-003190-17	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Fail [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003190-17	A3 andere Vergleichstherapie
(13)	2016-003191-50	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Crohn's Disease. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003191-50	A3 andere Vergleichstherapie
ICTRP			
(14)	DRKS00006788	A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-blind, Multiple Dose, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of BI 655066, an IL-23 p19 Antagonist Monoclonal Antibody, in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease, Who Are naïve to, or Were Previously Treated With Anti-TNF Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006788	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(15)	EUCTR2013-002902-29-BE	Efficacy, safety and pharmacokinetics of BI 655066 in patients with active, moderate-to-severe Crohn's disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002902-29-BE	A3 andere Vergleichstherapie
(16)	EUCTR2015-001834-15-ES	A long term extension trial of BI 655066 in patients with moderately to severely active Crohn's disease. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001834-15-ES	A5 anderer Studientyp
(17)	EUCTR2016-003123-32-GB	A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003123-32-GB	A3 andere Vergleichstherapie
(18)	NCT02031276	Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) in Patients With Active, Moderate-to-severe Crohn's Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02031276	A3 andere Vergleichstherapie
(19)	NCT02513459	A Long Term Extension Trial of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab), in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513459	A5 anderer Studientyp
(20)	NCT03104413	A Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Failed Prior Biologic Treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104413	A3 andere Vergleichstherapie
(21)	NCT03105128	A Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03105128	A3 andere Vergleichstherapie
(22)	NCT03914261	Expanded Access to Risankizumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914261	A5 anderer Studientyp
(23)	NCT04254783	A Study to Evaluate the Effect of Intravenous (IV) Infusions of Risankizumab on Pharmacokinetics of Cytochrome P450 Substrates in Adult Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 04.10.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04254783	A2 andere Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-109 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-109 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SEQUENCE (M20-259)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Part 1:</u> Primäres Ziel: Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC), bei denen ein Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitor nicht angesprochen hat.</p> <p><u>Part 2:</u> Sekundäres Ziel: Beurteilung der langfristigen Sicherheit von Risankizumab über 220 Wochen bei Erwachsenen, die Part 1 abgeschlossen und bis Woche 48 Risankizumab erhalten haben.</p> <p><u>Primäre Endpunkte zu Woche 24 und zu Woche 48:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichtunterlegenheit der klinischen Remission (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] < 150) zu Woche 24 in der Risankizumab-Gruppe gegenüber der Ustekinumab-Gruppe basierend auf der ITT1H-Population • Überlegenheit der endoskopischen Remission zu Woche 48 in der Risankizumab-Gruppe gegenüber der Ustekinumab-Gruppe basierend auf der ITT1H-Population <p><u>Studienhypothesen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit klinischer Remission zu Woche 24 ist nicht unterlegen bei Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung im Gegensatz zu einer Ustekinumab-Behandlung • Anteil der Patienten mit klinischer Remission zu Woche 48 ist größer bei Patienten mit einer Risankizumab-Behandlung im Gegensatz zu einer Ustekinumab-Behandlung
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, parallele, multizentrische, offene (mit einer verblindeten Berechnung bzw. Bewertung hinsichtlich CDAI und SES-CD), aktivkontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1 (Risankizumab:Ustekinumab)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn	SAP: Bis zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen drei Versionen des SAP vor.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p data-bbox="751 271 1350 338"><u>Wesentliche Änderungen in Version 2 (23. März 2022) gegenüber Version 1 (17. Dezember 2020):</u></p> <ul data-bbox="751 349 1394 1944" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="751 349 1302 416">• Update des Analyseplans um eine Open-Label Langzeit-Extension (Part 2) <li data-bbox="751 421 1362 591">• Änderung des primären Endpunkts von klinischer Remission (CDAI) zu Woche 48 zu endoskopischer Remission zu Woche 48; die klinische Remission (CDAI) zu Woche 48 wird als erster sekundärer Endpunkt aufgeführt. <li data-bbox="751 595 1362 696">• Verschiebung der klinischen Remission (PRO-2) zu Woche 48 als sekundärer Endpunkt zu anderen Wirksamkeitsendpunkten. <li data-bbox="751 701 1378 842">• Die Definition der steroidfreien klinischen Remission wurde aktualisiert und die steroidfreie endoskopische Remission zu den sekundären Endpunkten hinzugefügt. <li data-bbox="751 846 1350 947">• Zu Woche 24 wurde eine Per-Protocol-Analyse für den primären Endpunkt der klinischen Remission (CDAI) hinzugefügt. <li data-bbox="751 952 1362 1122">• Detaillierte Darstellung der drei Interim-Locks und ihrer zugehörigen statistischen Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit: Dafür definierte Analysepopulationen: ITT-A1, ITT1, ITT1H, ITT2, SA1, SA-R und SA2. <li data-bbox="751 1126 1362 1160">• Hinzufügen einer Interimsanalyse in Abschnitt 11.0 <li data-bbox="751 1164 1378 1547">• Es wurde eine umfassende Typ-I-Kontrollstrategie hinzugefügt, bei der die beiden primären Endpunkte nacheinander getestet werden (d. h. die klinische Remission zu Woche 24 wird zuerst getestet, gefolgt von der endoskopischen Remission zu Woche 48). Außerdem wurden die Werte zur Bestimmung der Stichprobengröße, d. h. Annahme der Remissionsrate und Minderwertigkeitsspanne für die klinische Remission zu Woche 24 (CDAI) und Annahme der Rate für die endoskopische Remission zu Woche 48, aktualisiert. <li data-bbox="751 1552 1302 1653">• Aktualisierte Sprache des Studiendesigns zur Anpassung an die Protokollaktualisierung hinsichtlich der Dosisauswahl <li data-bbox="751 1657 1362 1758">• Dauer der Studienmedikation wurde aktualisiert, um die Dauer unabhängig von der i.v. oder s.c. Verabreichung zusammenfassen zu können. <li data-bbox="751 1762 1378 1863">• Der Umgang mit fehlenden Daten wurde aktualisiert, um die aufgrund des geopolitischen Ukraine-Konflikts mit MI fehlenden Daten, zu behandeln. <li data-bbox="751 1868 1394 1944">• MI als Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Wesentliche Änderungen in Version 3 (11. Juli 2022) gegenüber Version 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Merkmal „Vorbehandlung mit einem Biologikum“ wurde aus den Baselinecharakteristika sowie den Subgruppenanalysen der Effektivitätspunkte entfernt, da eine Vorbehandlung mit Biologika mit Ausnahme von TNF-Inhibitoren in den Einschlusskriterien erlaubt war. • Die Berechnung der Behandlungsdauer für die Interimsanalyse wurde aktualisiert, sobald das Datum des Datenschnitts für die Berechnung herangezogen wurde • Aktualisierung der tatsächlichen Ausprägungen des Stratifizierungsfaktors Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren von „1“ und „> 1“ zu „≤ 1“ und „> 1“ <p>Protokoll:</p> <p>Es gab drei Amendements zur ersten Protokollversion vom 23. Juli 2020 sowie drei administrative Änderungen.</p> <p><u>Wesentliche Änderungen aus Administrative Change 1 (04. August 2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellungen bzw. Fehlerfreiheit verschiedener Abschnitte <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 1 (02. Oktober 2020, Version 1.1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen bei den Sicherheitsinformationen, • Umsetzen von Anmerkungen von Regulierungsbehörden sowie • Klarstellungen bzw. Fehlerfreiheit verschiedener Abschnitte <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 2 (29. Oktober 2020, Version 1.1.1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen bei dem Umsetzen von Anmerkungen von Regulierungsbehörden sowie • Klarstellungen bzw. Fehlerfreiheit verschiedener Abschnitte <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 3 (28. September 2021, Version 2.0):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einbezug einer offenen langfristigen Folgestudie, • Klarstellungen bzw. Fehlerfreiheit verschiedener Abschnitte, • Einbezug notwendiger Änderungen aufgrund der Covid-19-Pandemie, • Änderungen im Protokollentwurf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • sowie Änderungen bei den Sicherheitsinformationen <u>Wesentliche Änderungen aus Administrative Change 2 (01. November 2022):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellungen bzw. Fehlerfreiheit verschiedener Abschnitte <u>Wesentliche Änderungen aus Administrative Change 3 (03. Juni 2022):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellungen bzw. Fehlerfreiheit verschiedener Abschnitte
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorliegen einer Einwilligungserklärung Demographische Kriterien sowie Laboruntersuchungen: 2. Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥ 18 und ≤ 80 Jahren zu Baseline 3. Laborwerte in der Screening-Periode: <ul style="list-style-type: none"> • Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase ≤ 2 x obere Normgrenze • Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (durch vereinfachte 4-Variablen-Modifikation für Ernährungsformel bei Nierenerklärung) > 30 ml/min/1,73m² • Gesamtbetrag Bilirubin ≤ 2 mg/dl (ausgenommen Patienten mit isolierter Erhöhung des indirekten Bilirubins begründet im Gilbert-Syndrom) • Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu$l • Hämoglobin ≥ 8 g/dl • Anzahl weißer Blutkörperchen $\geq 3,0 \times 10^9/l$ 4. Patienten, die gewillt und fähig sind, die geforderten Anweisungen zu erfüllen. Krankheitsaktivität: 5. Bestätigte MC-Diagnose mindestens 3 Monate vor Baseline mit entsprechenden Dokumenten der Biopsie 6. Patienten mussten die folgenden Krankheitskriterien aufweisen: <ul style="list-style-type: none"> • CDAI 220 bis 450 zu Baseline • Endoskopische Nachweisbarkeit der mukosalen Entzündung über einen SES-CD ≥ 6 bei Erkrankung des Ileocolon und Colon und einem SES-CD ≥ 4 bei Erkrankung des Ileums • Durchschnittlicher Tages-SF ≥ 4 und/oder durchschnittlicher Tages-AP ≥ 2 zu Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krankheitsgeschichte:</p> <p>7. Nachweis einer Unverträglichkeit oder unzureichendes Ansprechen auf mindestens einen TNF-Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol oder ein Biosimilar)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis der Unverträglichkeit erfordert keine Mindestdosis oder Anwendungsdauer. • Unzureichendes Ansprechen auf Biologika ist definiert als Anzeichen und Symptome anhaltender akuter Erkrankung ungeachtet mindestens eines der folgenden vorangegangenen Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> - Mindestens ein 6-Wochen-Induktionsschema Infliximab (≥ 5 mg/kg i.v. in Woche 0, 2, 6) - Mindestens ein 4-Wochen-Induktionsschema Adalimumab (einmalig 160 mg s.c. in Woche 0, gefolgt von 80 mg s.c. in Woche 2 [ODER einmalig 80 mg s.c. in Woche 0, gefolgt von 40 mg s.c. in Woche 2]) - Mindestens ein 4-Wochen-Induktionsschema von Certolizumab pegol (400 mg s.c. in Woche 0, 2, 4) • Wiederauftreten von Symptomen während der planmäßigen Erhaltungsdosis nach vorangegangenem Erfolg eines der obigen TNF-Inhibitoren Hinweis: Patienten, die die Behandlung mit TNF-Inhibitoren aus anderen Gründen abgebrochen haben (z. B. Wechsel der Versicherung) durften nicht in die Studie eingeschlossen werden <p>8. Patienten durften nicht einen der folgenden Punkte erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute Diagnose von Colitis ulcerosa oder unbestimmter Colitis • Bekannte akute Komplikationen hinsichtlich MC wie: <ul style="list-style-type: none"> - Abszess (abdominal oder perianal) - Symptomatische Darmverengungen - Mindestens 2 fehlende Segmente der folgenden 5 Darmsegmente: terminales Ileum, rechter Dickdarm, transversaler Dickdarm, sigmoider linker Dickdarm, Rektum - Fulminante Colitis - Toxisches Megakolon

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Weitere Manifestationen, die während der Studienteilnahme eine Operation erfordern könnten • Akute Darmöffnung oder ileoanaler Pouch • Akutes Kurzdarmsyndrom • Chirurgische Bauchresektion innerhalb der letzten 3 Monate vor Baseline oder mehr als 3 Bauchresektionen jemals • Akute starke, fortschreitende oder unkontrollierte renale, hepatische, hämatologische, endokrine Erkrankung oder Symptome hiervon • Akute oder vorangegangene lymphoproliferative Erkrankung, einschließlich Lymphom, oder Anzeichen und Symptome möglicher andeutender lymphoproliferativer Erkrankung wie Lymphadenopathie und/oder Splenomegalie • Biologische und/oder niedermolekulare Therapien: <ul style="list-style-type: none"> - Erhalt von zugelassenen biologischen und/oder zielgerichteten niedermolekularen Therapien, wie beispielsweise Natalizumab und/oder Vedolizumab - Erhalt von Infliximab, Certolizumab pegol und/oder Adalimumab einschließlich Biosimilar innerhalb 8 Wochen vor Baseline - Erhalt von p19- und/oder p40-Inhibitoren (beispielsweise Risankizumab und Ustekinumab) • Gegenwärtige Einnahme von einem der folgenden systemischen Kortikosteroiden: <ul style="list-style-type: none"> - Budesonid > 9 mg/Tag - Beclomethason > 5 mg/Tag - Prednison <ul style="list-style-type: none"> o. Prednisonäquivalent. > 20 mg/Tag - Die Einnahme einer zulässigen Dosis von Kortikosteroiden muss 14 Tage vor Baseline erfolgen und der Patient muss eine beständige Dosierung über ≥ 7 Tage vor Baseline haben. • Organtransplantationen, die eine kontinuierliche Immunsuppression erfordern. • Akute, chronische oder wiederkehrende Infektion, die nach Einschätzung des Arztes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eine weitere Studienteilnahme nicht möglich macht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infektion mit <i>C. difficile</i> oder anderem intestinalem Pathogen während des Screenings • Akute Hepatitis B- oder Hepatitis C-Infektion • Akute Tuberkulose <p>9. Keine vorherige Malignität ausgenommen erfolgreich behandelter nichtmelanozytärer Hautkrebs (NMSC) oder lokalisierter Gebärmutterhalskrebs</p> <p>10. Kein vorheriger klinisch signifikanter Missbrauch von Alkohol oder Drogen innerhalb der letzten 6 Monate</p> <p>11. Keine vorherigen klinisch signifikanten Krankheiten oder andere Gründe, die eine Studienteilnahme nach Einschätzung des Prüfarztes ausschließen.</p> <p>12. Keine vorherigen allergischen Reaktionen oder signifikante Sensitivitäten auf Bestandteile (einschließlich Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) der Studienmedikamente (und deren Arzneimittelträger) und/oder Produkte der gleichen Klasse</p> <p>13. Kein positives Testergebnis auf das humane Immundefizienz-Virus</p> <p>14. Keine bekannte akute SARS-CoV-2-Infektion. Bei Anzeichen/Symptomen muss ein negativer PCR-Test vorgelegt werden.</p> <p>Kontrazeption:</p> <p>15. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter: negativer Serum-Schwangerschaftstest zum Screening und negativer Urin-Schwangerschaftstest zu Baseline</p> <p>16. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter: Nutzung von mindestens einer Protokoll-spezifizierten Empfängnisverhütung</p> <p>17. Weibliche Patienten: nicht schwanger, nicht stillend oder nicht planend schwanger zu werden</p> <p>Begleitmedikation:</p> <p>18. Erfüllung der folgenden Richtlinien zum Absetzen und Aufrechterhalten stabiler Dosen vor erster Studienmedikamentengabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intravenöse Antiinfektiva müssen abgesetzt werden bis ≥ 35 Tage vor Baseline • Orale/intramuskuläre Antiinfektiva (nicht MC-bedingt) müssen abgesetzt werden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bis ≥ 14 Tage vor Baseline (Ausnahme: Tuberkulose-Prophylaxe)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschließliche enterale Ernährung oder sonstige parenterale Ernährung muss abgesetzt werden bis ≥ 35 Tage vor Baseline • Orale Cyclosporine, orale Tacrolimus, oder Mycophenolat-Mofetil muss abgesetzt werden bis ≥ 35 Tage vor Baseline • Fäkale mikrobische Transplantationen müssen abgesetzt werden bis ≥ 35 Tage vor Baseline • Cannabis-Einnahme, der Erholung dienend oder aus medizinischen Gründen, muss abgesetzt werden bis ≥ 14 Tage vor Baseline • Eine konstante Dosis von MC-bedingten Antibiotika muss erzielt werden ≥ 14 Tage vor Baseline (Patienten könnten MC-bedingte Antibiotika absetzen, dies muss aber geschehen ≥ 14 Tage vor Baseline) • Eine konstante Dosis von oralen Aminosalicylaten muss erzielt werden ≥ 14 Tage vor Baseline (Patienten könnten orale Aminosalicylate absetzen, dies muss aber geschehen ≥ 14 Tage vor Baseline) • Bei Einnahme von Immunsuppressiva (beispielsweise Azacitidin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat) müssen folgende Bedingungen erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> - Die aktuelle Menge des Immunsuppressivums muss mindestens seit ≥ 42 Tagen vor Baseline eingenommen worden sein - Eine konstante Dosis muss erreicht werden ≥ 35 Tage vor Baseline (Patienten können das Immunsuppressivum absetzen, dies muss aber ≥ 35 Tage vor Baseline geschehen). <p>19. Der Patient darf mit keiner anderen Studienmedikation innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem welcher Zeitraum länger ist) des Prüfmedikaments vor der ersten Dosis des Studienmedikaments behandelt worden sein oder darf nicht aktuell Teilnehmer einer anderen klinischen Studie sein oder war vorher bereits Teilnehmer dieser Studie.</p> <p>20. Patienten dürfen keine der nachfolgenden Medikamente oder Therapien eingenommen haben vor oder während des Screenings:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 60 Tage bei Apherese (beispielsweise Adacolumn apherese) • ≥ 14 Tage bei einer gleichzeitigen Kombination von zwei oder mehr der folgenden Medikamente: orale Budesonide oder orale Beclomethasone und/oder orale Prednisone (o. ä.), mit Ausnahme von Inhalatoren • ≥ 14 Tage bei i.v./intramuskulären Kortikosteroiden • ≥ 14 Tage bei therapeutischen Einläufen oder Zäpfchen, andere als die für die Endoskopie vorgeschriebenen <p>21. Patienten dürfen keinen Lebendimpfstoff bzw. abgeschwächten Lebendimpfstoff innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, oder dürfen innerhalb der 140 Tage (20 Wochen oder je nach Risankizumab-Label, je nachdem welcher Zeitraum länger ist) nach der letzten Dosis des Studienmedikaments voraussichtlich keinen Lebendimpfstoff erhalten.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Alle Personen, die mindestens einen der obigen Punkte nicht oder nicht vollständig erfüllen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese multizentrische Studie wurde in 307 Zentren in 31 Ländern weltweit durchgeführt. Verantwortlich für die Studienorganisation war der Sponsor.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studie besteht aus zwei aufeinander folgenden Parts. <u>Part 1:</u> Part 1 setzt sich aus einer 35 Tage dauernden Screeningphase, einem Behandlungszeitraum von 48 Wochen und einer Follow-up-Phase von 140 Tagen für alle Patienten, die nicht in Part 2 übergehen, zusammen. Arm 1: Risankizumab 600 mg i.v. in Woche 0, 4, 8. Zu Woche 12 und dann alle 8 Wochen (Woche 20, 28, 36, 44) 360 mg Risankizumab s.c. Arm 2: Gewichtsabhängige (i.v.) Induktionsdosis in Woche 0 (≤ 55 kg: 260 mg Dosis; > 55 kg - 85 kg: 390 mg Dosis; > 85 kg: 520 mg Dosis). 90 mg Ustekinumab subkutane Erhaltungsdosis in Woche 8, 16, 24, 32, 40 <u>Part 2:</u> Patienten aus dem Risankizumab-Arm in Part 1, welche die Woche 48 abgeschlossen haben, können in Part 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		übergehen: Alle 8 Wochen (Startpunkt Woche 52) 360 mg Risankizumab s.c. bis zu 220 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <p>Part 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen der klinischen Remission (CDAI < 150) zu Woche 24: Nichtunterlegenheit Risankizumab vs. Ustekinumab • Erreichen der endoskopischen Remission zu Woche 48: Überlegenheit Risankizumab vs. Ustekinumab <p>Part 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung der Langzeitsicherheit <p><u>Sekundäre Endpunkte (jeweils Testung auf Überlegenheit von Risankizumab gegenüber Ustekinumab):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission (CDAI) zu Woche 48 • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 48 • Endoskopisches Ansprechen zu Woche 24 • Steroidfreie endoskopische Remission zu Woche 48 • Steroidfreie klinische Remission zu Woche 48 <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <p>Part 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des IBDQ Gesamtscores und der Subscores zu Woche 24 und 48 gegenüber Baseline • Veränderung des SF-36 PCS und MCS zu Woche 24 und 48 gegenüber Baseline • Klinisches Ansprechen in Woche 24 und 48 • Expositionsbereinigtes Auftreten der MC-bedingten Hospitalisierungen und Hospitalisierungen jeglicher Ursache bis Woche 48 • Erreichen der endoskopischen Remission zu Woche 24 • Erreichen der tiefen Remission (Deep Remission) zu Woche 24 und 48 • Erreichen der biologischen Remission zu Woche 24 und 48 • Erreichen der klinischen Remission (PRO-2) zu Woche 24 und 48 • Erreichen der Mukosaheilung (ulcusfreie Endoskopie) zu Woche 24 und 48 <p>Part 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission (CDAI) im Studienverlauf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Erweitertes klinisches Ansprechen (PRO-2) im Studienverlauf • Klinische Remission (PRO-2) im Studienverlauf • Klinisches Ansprechen (CDAI) im Studienverlauf • Klinisches Ansprechen (PRO-2) im Studienverlauf • -Steroidfreie klinische Remission (CDAI) im Studienverlauf • Absetzen von Kortikosteroiden im Studienverlauf bei Patienten mit Kortikosteroideinnahme zu Baseline (Part 1) • Klinische Remission (CDAI) im Studienverlauf bei Patienten, die sich in Woche 48 in klinischer Remission (CDAI) befanden • Auflösung von EIM bei Patienten mit EIM zu Baseline (Part 1) • Endoskopisches Ansprechen im Studienverlauf • Mukosaheilung (ulcusfreie Endoskopie) im Studienverlauf • Endoskopische Remission im Studienverlauf • Expositionsbereinigtes Auftreten von MC-bedingten Hospitalisierungen und Hospitalisierungen jeglicher Ursache • Erreichen einer Nichtableitungsfistel im Studienverlauf bei Patienten, die Ableitungsfisteln zu Baseline (Part 1) hatten • Expositionsbereinigtes Auftreten von MC-bedingten Eingriffen und Eingriffen jeglicher Ursache • Veränderungen gegenüber Baseline des SF-36 PCS und MCS im Studienverlauf ab Woche 48 • Veränderung des durchschnittlichen Tages-AP im Studienverlauf ab Woche 48 • Veränderung des durchschnittlichen Tages-SF im Studienverlauf ab Woche 48 • Veränderung des FC im Studienverlauf ab Woche 48 • Veränderung des hs-CRP im Studienverlauf ab Woche 48 • Veränderung des CDAI im Studienverlauf ab Woche 48 <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE) • Körperliche Untersuchung • Vitalparameter • Klinische Laborwerte (Hämatologie und klinische Chemie)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Amendments unter Punkt 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlplanung basierte auf den Ergebnissen der primären Endpunkte der Phase-III-Studie für Ustekinumab und den Ergebnissen der Phase-III-Studie M16-000 für Risankizumab:</p> <p>Unter der Annahme einer klinischen Remissionsrate (CDAI) von 45 % zu Woche 24 in der Risankizumab-Gruppe und 29 % in der Ustekinumab-Gruppe, ergibt sich, dass eine Stichprobengröße von 129 Patienten pro Arm (ungefähr 50 % der geplanten Gesamtstichprobengröße: N = 254) mindestens 95 % Power hat, um eine Nichtunterlegenheit basierend auf einer Nichtunterlegenheitsschwelle von 10 % auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu bestimmen. Die Schwelle von 10 % wurde basierend auf der Sichtweise von Ärzten zur klinischen Aussagekraft von Studienergebnissen zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ausgewählt (eine Umfrage der International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease [IOIBD]).</p> <p>Unter der Annahme einer endoskopischen Remissionsrate von 27 % zu Woche 48 in der Risankizumab-Gruppe und 11 % in der Ustekinumab-Gruppe, ergibt sich, dass eine Stichprobengröße von 254 Patienten pro Arm (geplante Gesamtstichprobengröße N = 508) eine Power von mindestens 95 % hat, um einen Behandlungsunterschied von mindestens 16 % zwischen der Risankizumab- und Ustekinumab-Gruppe unter Verwendung eines exakten Fisher-Tests auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 feststellen zu können.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Sobald etwa 50 % der Studienteilnehmer in beiden Armen ihre Visite zu Woche 24 abgeschlossen haben oder die Studie vorzeitig vor Woche 24 abgebrochen haben, findet eine Datenbanksperrung (Interim Lock 1) für die Analyse einer der primären Endpunkte (klinische Remission [CDAI] zu Woche 24) statt. Zudem sind folgende weitere Datenschnitte geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präspezifizierte Interimsanalyse zwei Monate nach EU-Zulassung (HTA Interim Lock) • Präspezifizierter 100 %-Datenschnitt zu Woche 24 (Interim Lock 2) • Präspezifizierter 100 %-Datenschnitt zu Woche 48 (Interim Lock 3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgt mittels Interactive Response Technology (IRT).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung zu Baseline erfolgt im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1 , > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja/nein).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung der Studienmedikation erfolgt verdeckt zentral durch ein IRT (unabhängig und zentral).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungssequenz wird in einem validierten, zugriffsbeschränkten Randomisierungssystem generiert. Der Prüfarzt nimmt mittels IRT den Patienten in die Studie auf. Das IRT weist den Patienten die Studienmedikation basierend auf der Randomisierungssequenz zu (bei Re-Screening wird die Screening-Nummer der ersten Visite verwendet).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Teilweise; Prüfarzte waren gegenüber dem Ergebnis der Berechnung des CDAI verblindet c) Ja, für die Endpunkte SES-CD und CDAI
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da offenes Design
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für alle Wirksamkeitsanalysen und alle Baselineanalysen wird das ITT1H Analysis Set verwendet. <u>Part 1:</u> Alle Wirksamkeitsendpunkte werden basierend auf der ITT1H/ITT1-Population analysiert. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für alle primären und sekundären Endpunkte wird unter Verwendung des multiplen Testverfahrens mit festgelegter Sequenz getestet, um eine starke Kontrolle des familiären Typ-I-Fehlers auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ (zweiseitig)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sicherzustellen. Analysen aller weiteren Wirksamkeitsendpunkte für Part 1 werden unter Verwendung der ITT1-Population auf dem nominalen Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) durchgeführt.</p> <p><u>Analyse zu Woche 48:</u></p> <p>Sofern nicht anders angegeben, werden für binäre Variablen Häufigkeiten und Prozentsätze für jede Behandlungsgruppe angegeben. Binäre Variablen werden unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests analysiert und stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) sowie der Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein). Wenn es ein Stratum für eine Behandlungsgruppe gibt, das keinen Patienten enthält, wird ein Wert von 0,1 zu allen Zellen in der entsprechenden Tabelle hinzugefügt, um ein Teilen durch 0 zu verhindern, wie in Greenland und Robins (1985) vorgeschlagen.</p> <p>Punktschätzungen und 95 %-Konfidenzintervalle (KI) für den Unterschied in den Anteilen zwischen den Behandlungsgruppen werden berechnet. Die Konstruktion des KI für die gemeinsame Risikodifferenz basiert auf einer nach den Stratifizierungsfaktoren adjustierten Mantel-Haenszel-Schätzung. Alle Patienten, die in ein falsches Stratum randomisiert wurden, werden gemäß des korrekten Stratums, zu dem die Patienten gehören, analysiert.</p> <p><u>Part 2:</u></p> <p>Die Analyse in Part 2 ist deskriptiver Natur, d. h. es werden nur beschreibende Statistiken bereitgestellt. Die Statistik umfasst die Anzahl der Beobachtungen, den Mittelwert, das 95 %-KI für den Mittelwert, die Standardabweichung, das Minimum, den Median und das Maximum für kontinuierliche Variablen sowie die Anzahl, den Prozentsatz und das 95 %-KI für den Prozentsatz für diskrete Variablen.</p> <p><u>Imputation fehlender Werte:</u></p> <p>Fehlende Werte für die Wirksamkeitsanalysen werden anhand folgender Methoden ersetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non-Responder-Imputation (NRI) • Multiple Imputation (MI) • As Observed (AO) • Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Um die Konsistenz der Wirksamkeit unter demografischen und anderen Baselinecharakteristika zu untersuchen, werden für die primären Endpunkte Subgruppenanalysen anhand folgender Merkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (≥ 18 Jahre – < 40 Jahre, ≥ 40 Jahre – < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Geografische Region (Nordamerika, Süd/Zentralamerika, Westeuropa, Osteuropa, Asien, andere) • Gewicht (< 60 kg, ≥ 60 kg) • Herkunft/Ethnie (weiß, nicht-weiß) • Anzahl vorangegangene fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren (≤ 1, > 1) • Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein) • Immunsuppressivaeinnahme zu Baseline (ja, nein) • CDAI zu Baseline (\leq Median, $>$ Median) • CDAI zu Baseline (≤ 300, > 300) • SF zu Baseline (\leq Median, $>$ Median) • AP zu Baseline (\leq Median, $>$ Median) • SES-CD zu Baseline (\leq Median, $>$ Median) • SES-CD zu Baseline (≤ 15, > 15) • Dauer der Erkrankung zu Baseline (\leq Median, $>$ Median) • Dauer der Erkrankung zu Baseline (≤ 5 Jahre, > 5 Jahre) • hs-CRP zu Baseline (\leq Median, $>$ Median) • hs-CRP zu Baseline (≤ 5 mg/l, > 5 mg/l) • FC zu Baseline (\leq Median, $>$ Median) • FC zu Baseline (≤ 250 mg/kg, > 250 mg/kg) • Lokalisierung des MC zu Baseline (Colon, Ileum, Ileocolon)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Risankizumab: N = 265 Ustekinumab: N = 262</p> <p>b) Risankizumab: N = noch nicht bekannt Ustekinumab: N = noch nicht bekannt</p> <p>c) Risankizumab: N = 128 Ustekinumab: N = 137</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Erster Patient erste Visite: 30. September 2020 Letzter Patient letzte Visite (für Interim Lock 1): 20. Juni 2020</p> <p>Datenschnitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präspezifizierter 50 %-Datenschnitt zu Woche 24 (Interim Lock 1) <p>Folgende Datenschnitte sind geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präspezifizierte Interimsanalyse zwei Monate nach EU-Zulassung (HTA Interim Lock) • Präspezifizierter 100 %-Datenschnitt zu Woche 24 (Interim Lock 2) • Präspezifizierter 100 %-Datenschnitt zu Woche 48 (Interim Lock 3)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>AO: As Observed; AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; FC: Fäkales Calprotectin; EIM: Extraintestinale Manifestation; FAS: Full Analysis Set; hs-CRP: Hoch sensitives C-reaktives Protein; HTA: Health Technology Assessment; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IOIBD: International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease; IRT: Interaktives Response Technologie System; ITT: Intention-to-Treat; i.v.: Intravenös; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MCS: Mental Health Component Summary Score; MI: Multiple Imputation; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; N: Anzahl Patienten; NMSC: Nichtmelanozytärer Hautkrebs; NRI: Non-Responder-Imputation; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PCS: Physical Health Component Summary Score; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; SAP: Statistischer Analyseplan; s.c.: Subkutan; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form - 36; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

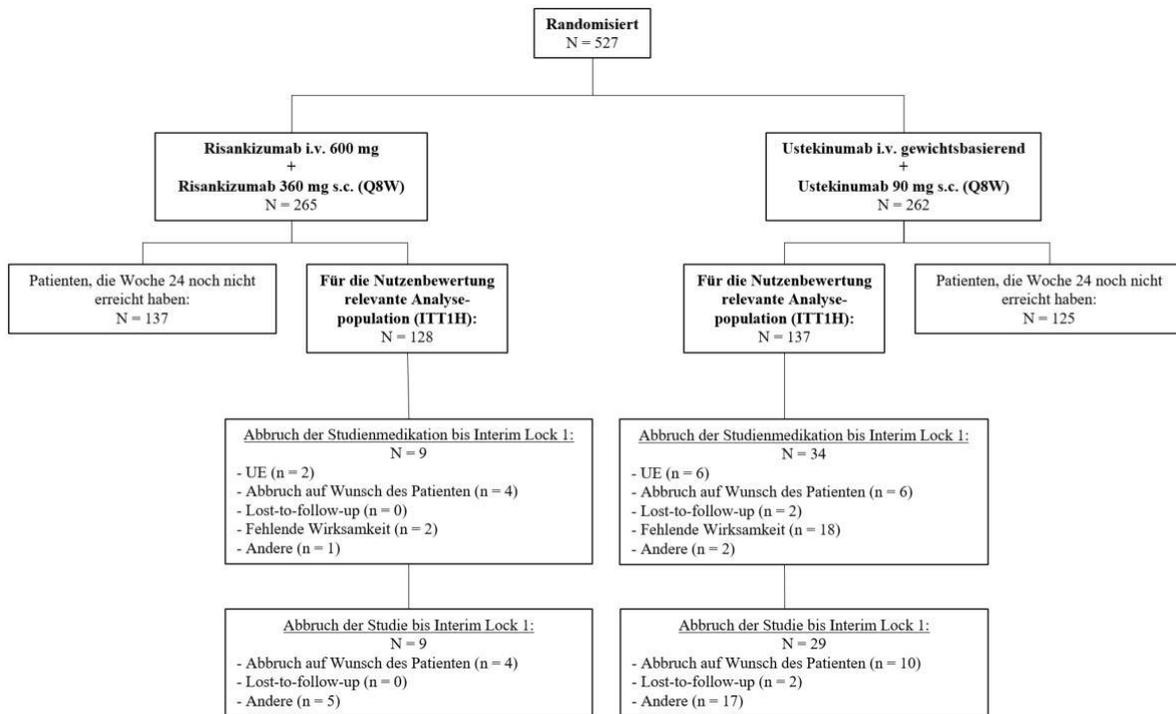


Abbildung 18: Flussdiagramm für die Studie SEQUENCE (M20-259; RCT)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SEQUENCE

Studie: M20-259 (SEQUENCE)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	B
Statistischer Analyseplan	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen patientenindividuellen Dosierungen nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie mit verblindeter Bewertung der Wirksamkeit des SES-CD, sowie verblindeter Berechnung der Wirksamkeit des CDAI.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte randomisiert mit verdeckter Gruppenzuteilung. Es handelte sich um eine offene Studie mit Verblindung der Wirksamkeit (CDAI, SES-CD). Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, lagen nicht vor. Da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet, wird eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Endpunktebene behandelt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: CDAI

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Der Prüfarzt bewertet die Patienten während der Visite und die Patienten bewerten die patientenberichteten Komponenten des CDAI anhand eines elektronischen Patiententagebuchs. Der CDAI wird automatisch im elektronischen Datenerfassungssystem berechnet und der Prüfarzt, das Personal vor Ort sowie die Patienten sind während der Studie, einschließlich der Baselinevisite, gegenüber den Ergebnissen des CDAI verblindet. Eine Verblindung der Gruppenzugehörigkeit lag für Patienten und Prüfarzte jedoch nicht vor, sodass eine subjektive Bewertung per se nicht ausgeschlossen werden kann.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Auswertung in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 basierend auf der ITT1H-Population. Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von über 10 % kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des CDAI in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 basierend auf der ITT1H-Population. Der Prüfarzt und das Personal vor Ort sind während der Studie, einschließlich der Baselinevisite, gegenüber den Ergebnissen des CDAI verblindet, jedoch waren weder Patienten noch Prüfarzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit verblindet. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Durch den Anteil der fehlenden Werte für diese Endpunkte von teilweise über 10 % kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt.

Endpunkt: Steroidfreie klinische Remission**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Bei der Erfassung der Steroidgabe zu Woche 24 handelt es sich um eine objektive Komponente des Endpunkts, sodass die Nichtverblindung der Endpunkterheber keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat. Es fand zwar eine verblindete Berechnung der CDAI Komponente statt, jedoch waren weder Patienten noch Prüfarzte gegenüber der Gruppenzugehörigkeit verblindet. Der PRO-2 setzt sich aus den beiden Items SF sowie AP des CDAI zusammen. Diese Items sind patientenberichtete Endpunkte. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Auswertung in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 basierend auf der ITT1H-Population. Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von über 10 % kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der steroidfreien klinischen Remission in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 basierend auf der ITT1H-Population. Zwar handelt es sich bei der Erfassung der Steroidgabe zu Woche 24 um eine objektive Komponente, eine Verblindung der Patienten und Prüfer war dennoch aufgrund der vorgegebenen patientenindividuellen Dosierungen nicht umsetzbar. Es fand eine verblindete Berechnung der CDAI Komponente statt, jedoch waren weder Patienten noch Prüfer gegenüber der Gruppenzugehörigkeit verblindet. Für den Endpunkt steroidfreie klinische Remission wird das Verzerrungspotenzial daher als hoch angesehen. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor. Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von teilweise über 10 % kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt.

Endpunkt: PRO-2, SF, AP

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Der PRO-2 setzt sich aus den beiden Items SF sowie AP des CDAI zusammen. Diese Items sind patientenberichtete Endpunkte. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Auswertung in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 basierend auf der ITT1H-Population. Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von über 10 % kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der PRO-2-Remission in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 basierend auf der ITT1H-Population. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Durch den Anteil der fehlenden Werte für diese Endpunkte von teilweise über 10 % kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt.

Endpunkt: Steroidfreiheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Die Nichtverblindung der Endpunkterheber hat jedoch keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Steroidfreiheit ein objektiv zu beobachtender Parameter ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Steroidfreiheit ist eindeutig definiert, klar messbar und kann objektiv erhoben werden. Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts.

Endpunkt: SES-CD

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung des SES-CD hervorgerufen wird, da es sich um einen objektiv erhobenen Parameter handelt. Die zentrale Bewertung des SES-CD fand jedoch während der gesamten Studiendauer verblindet statt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Auswertung in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 basierend auf der ITT1H-Population. Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von über 10 % kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Bewertung erfolgt durch einen verblindeten Endpunkterheber. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt. Erweist sich das Ergebnis nach der Überprüfung durch die Sensitivitätsanalyse als robust, ist die Aussagekraft trotz des hohen Verzerrungspotenzials als hoch anzusehen.

Endpunkt: Hospitalisierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Es handelt sich um eine offene Studie. Die Nichtverblindung der Endpunkterheber hat jedoch keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial, da die Hospitalisierung ein objektiv zu beobachtender Parameter ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Hospitalisierung ist eindeutig definiert, klar messbar und kann objektiv erhoben werden.

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial der Endpunkte.

Endpunkt: IBDQ**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Items des IBDQ sind patientenberichtete Endpunkte. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Auswertung in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 basierend auf der ITT1H-Population. Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von über 10 % kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des IBDQ in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 basierend auf der ITT1H-Population. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Durch den Anteil der fehlenden Werte für diese Endpunkte von teilweise über 10 % kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt.

Endpunkt: SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Items des SF-36 sind patientenberichtete Endpunkte. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Auswertung in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 basierend auf der ITT1H-Population. Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von über 10 % kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des SF-36 in der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte zu Woche 24 basierend auf der ITT1H-Population. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Kenntnis der Studienteilnehmer über deren Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Durch den Anteil der fehlenden Werte für diese Endpunkte von teilweise über 10 % kann eine Verzerrung per se nicht ausgeschlossen werden. Um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, werden für die im Dossier dargestellten Hauptanalysen (Responder-Analysen) zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit MI für die fehlenden Werte durchgeführt.

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Die Patienten und Prüfarzte waren in der SEQUENCE-Studie nicht verblindet. Im Rahmen der UE wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung bei SUE, schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, hervorgerufen wird, da diese Ereignisse objektiv zu beobachtende Parameter darstellen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung der UE gemäß GCP-Standard handelt es sich um objektive Kriterien.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und Prüfarzte waren in der Studie nicht verblindet, sodass für die Verträglichkeit das Verzerrungspotenzial als hoch anzusehen ist (Ausnahme: SUE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation). Zudem erfolgte die Erhebung, Dokumentation und Berichterstattung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung und auch keine sonstigen Aspekte, die auf eine Verzerrung hinweisen, vor.

Im Rahmen der UE wird davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung bei SUE, schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) und der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, hervorgerufen wird, da diese Ereignisse objektiv zu beobachtende Parameter darstellen. Für diese Endpunkte wird daher von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen zur RCT SEQUENCE

Anhang 4-G liegt als separates Dokument vor.